

Aus dem Institut für Anatomie
der Universität Rostock
Direktor: Prof. Dr. med. Andreas Wree

Das Amygdala-Konnektom der Ratte

Inauguraldissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von

Konstanze Philipp

Rostock, 2012
Dekan: Prof. Dr. med. E. Reisinger

Dekan: Prof. Dr. med. E. Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. Oliver Schmitt

2. Gutachter: Prof. Dr. Georg Füllen

3. Gutachter: Prof. Dr. Olaf Sporns

Einreichungsdatum: 24.09.2012

Verteidigungsdatum: 19.03.2013

“You are more than your genes. You are your connectome!”
(Sebastian Seung)

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Neuronale Netzwerke und Konnektome	1
1.2	Tract-Tracing	4
1.3	Überblick über Nicht-Tracer basierte Methoden zur Erfassung und Darstellung von Konnektivitäten	6
1.3.1	Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie, Diffusions-Tensor-Imaging (DTI) und funktionelle Magnetresonanztomographie	6
1.3.2	Viren basiertes Tract-Tracing	8
1.3.3	Axonale Degenerations-Studien (Läsions-Studien)	8
1.3.4	Strychnin-Neuronographie	8
1.3.5	Digitale Polarisationsmikroskopie	9
1.3.6	Laserscanning-Photostimulation	10
1.4	Gliederung der Amygdala	11
1.4.1	Amygdala-Einteilung nach de Olmos (2004)	12
1.4.2	Gliederung der Amygdala nach Pitkänen (2000)	15
1.4.3	Gliederung der Amygdala nach Sah et al. (2003)	20
1.4.4	Gliederung der Amygdala nach Brockhaus (1938)	22
1.4.5	Unterschiede und Gemeinsamkeiten zwischen den Hierarchien	23
1.4.6	Amygdala Pathologie	24
1.5	Fragestellung der vorliegenden Arbeit	26
2	Material und Methoden	27
2.1	Material	27
2.2	neuroVIISAS	27
2.2.1	Neuroontologie	28
2.3	Literaturauswertung	30
2.4	Tabellen	32
2.5	Konnektivitätsanalysen	33
2.6	Vergleich von Netzwerken	34
3	Ergebnisse	35
3.1	Ausgewertete Publikationen	35
3.2	Amygdala Neuroontologie	36
3.3	Konnektivitätsanalyse	37
3.3.1	Konnektivitätsmatrizen	38
3.3.2	Funktionelle Kerngruppen und extrinsische Konnektivität	47
3.3.3	Globale Konnektivitätsanalyse	50
3.3.4	Vergleich mit zufälligen Netzwerken	57
3.3.5	Lokale Konnektivitätsanalyse	60
3.3.6	Vergleich von LRdO und HRTT	76
3.3.7	Reziprozitäten, spezifische Pfade und Vulnerabilität der basolateralen Amygdala	83
4	Diskussion	88
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	88
4.2	Kritische Betrachtung der Methode (Auswertung der Tract-Tracing-Literatur)	89
4.2.1	Kritische Betrachtung der eigenen Ergebnisse	93
4.2.2	Kritische Betrachtung der Methodik anderer Arbeitsgruppen	95
4.2.3	Alleinstellungsmerkmale der vorliegenden Dissertation	97
4.2.4	Ausblick	97
4.3	Beantwortung der Fragestellung dieser Arbeit	99
5	Tabellenanhang	108
6	Abbildungsanhang	115

7	Thesen	116
8	Publikationen.....	118
9	Erklärung.....	119
10	Lebenslauf.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
11	Danksagung	120

Abkürzungsverzeichnis

6-OHDA	6-Hydroxydopamin
a	anterograd
a/r	anterograd und retrograd
AA	Anterior amygdaloid nucleus
AB	Accessory basal nucleus
Abb.	Abbildung
ABm	Accessory basal nucleus magnocellular division
ABp	Accessory basal nucleus parvicellular division
ACe	Central amygdaloid nucleus
ACo	Anterior cortical nucleus
AHi	Amygdalohippocampal area
AHilp	Amygdalohippocampal area lateral division
AHimp	Amygdalohippocampal area medial division
AK	Antikörper
AmCe	Central amygdaloid nucleus
AOB	Accessory olfactory bulb
APir	Amygdalopiriform transition area
AStr	Amygdalostriatal transition zone
AvgDGnb	Average degree neighbors
BAC	Bed nucleus of the anterior commissure
BAOT	Nucleus of the accessory olfactory tract
BCST	Bed nucleus of the stria terminalis central division
BL	Basolateral amygdaloid nucleus
BLA	Basolateral amygdala
BLV	Ventral basolateral amygdaloid nucleus
BM	Basomedial amygdaloid nucleus
Bmc	Basal nucleus magnocellular division
Bnc	Basal nucleus
Bnci	Basal nucleus intermediate division
Bpc	Basal nucleus parvicellular division
BST	Bed nucleus of the stria terminalis
BSTIA	Intraamygdaloid division of the bed nucleus of the stria terminalis
BSTL	Lateral division of the bed nucleus of the stria terminalis
BSTLCEXA	Lateral division of the bed nucleus of the stria terminalis
BSTM	Medial subdivision of the bed nucleus of the stria terminalis
BSTSc	Central division of the supracapsular bed nucleus of the stria terminalis
BSTSI	Lateral supracapsular division of the bed nucleus of the stria terminalis
BSTSm	Medial division of the supracapsular bed nucleus of the stria terminalis
C	Clusterkoeffizient
CCD	Charged-coupled device

Ce	Central amygdaloid nucleus
Ce	Central amygdaloid nucleus
CeA	Central amygdaloid nucleus
CeC	Central amygdaloid nucleus capsular division
CeI	Central amygdaloid nucleus intermediate division
CeL	Central amygdaloid nucleus lateral division
CeM	Central amygdaloid nucleus medial division
CEXA	Central Extended Amygdala
CLSM	Confocal Laser-Scanning Mikroskopie
CluC2	Clusterkoeffizient der zweiten Nachbarn
CluCALL	Clusterkoeffizient
CMI	Connectivity Matching Index
CMIALl	Connectivity Matching Index von Input und Output
COAp	Posterior cortical nucleus
CoCoMac	Collation of Connectivity data on the Macaque brain
CONG	Superficial cortical-like nuclear group
CPu	Caudatus Putamen Komplex
CST	Nucleus of the commissural component of the stria terminalis
CT	Computertomographie
d	weight
DGALL	allgemeine Verbindungscharakteristik eines Knotens incl. Input und Output
DGIN	Input eines Knotens
DGOUT	Output eines Knotens
DiI	Diffusion von Farbstoffen
DTI	Diffusion-Tensor-Imaging
DW-MRI	Diffusionsgewichtete MRT (engl.)
DW-MRT	Diffusionsgewichtete MRT
EC	Eigenvektorzentralität
engl.	englisch
EXA	Extended Amygdala
fMRT	Funktionelle MRT
Fu	Fusiform nucleus
GABA	Gamma-amino-butter-Säure
Hrsg.	Herausgeber
HRTT	High Resolution (Amygdala Network nach) Tract Tracing
HSV-1	Herpes-Simplex-Virus 1
I	Tracer
IC	Ipsi- bzw. Kontralateralität
ICA	Independent component analysis
IM	Intercalated masses
IMG	Intramedullary griseum
INFI	Interfascicular islands

IPAC	Interstitial nucleus of the posterior limb of the anterior commissure
IPAC	Interstitial nucleus of the posterior limb of the anterior commissure
La	Lateral nucleus
LA	Lateral amygdaloid nucleus
LaDL	Lateral amygdaloid nucleus dorsolateral division
LAM	Lateral amygdaloid nucleus medial division
LaVL	Lateral amygdaloid nucleus ventrolateral division
lat.	Latein
LBNC	Laterobasal nuclear complex
LOC	Locality index
LOT	Nucleus of the lateral olfactory tract
LPOrvl	Lateral preoptic area rostral part ventrolateral subfield
LRdO	Low Resolution (Amygdala Network nach) de Olmos (2004)
M	Animal number
M	Modularität
M.	Morbus
Me	Medial amygdaloid nucleus
MeC	Medial amygdaloid nucleus caudal division
MeCD	Medial amygdaloid nucleus, central division dorsal part
MeCV	Medial amygdaloid nucleus central division ventral part
MeRo	Medial amygdaloid nucleus rostral division
MEXA	Medial Extended Amygdala
µm	Mikrometer
MOB	Main olfactory bulb
MRT	Magnetresonanztomographie
NB	Nachbarn
NCE	Central amygdaloid nucleus
NEST	Neural Simulation Tool
neuroVIISAS	neuro Visualization Image Information System Analysis and Simulation Programm
nm	Nanometer
ORT	Objektive Relationale Transformation
PAC	Periamygdaloid cortex
PACm	Periamygdaloid cortex medial division
PACs	Periamygdaloid cortex sulcal division
PAS	Periodic Acid Schiff
PCA	Principal component analysis
PD-Code	Precision of Data-Code
PLCo	Posterolateral cortical nucleus
PLI	Polarized light imaging
PMCo	Posteromedial cortical nucleus
PS	Parastrial nucleus
r	retrograd

S	Source
SIS	Sublenticular substantia innominata
SLEAc	Central sublenticular extended amygdala
SLEAm	Medial sublenticular extended amygdala
SNC	Substantia nigra compact part
STED	Stimulated Emission Depletion
SV	Subventricular nucleus
T	Target
Tab.	Tabelle
TLE	Temporallappenepilepsie
u.a.	und andere
u.v.m.	und viele mehr
ÜLZ	Überlebenszeit
UNCG	Unclassified cell group
UV	Ultraviolett
V1	Primäre Sehrinde
V2	Sekundäre Sehrinde
VB	Verbindungen
z.T.	zum Teil
ZNS	Zentrales Nervensystem
λ	Labelling density

1 Einleitung

Das *Corpus amygdaloideum* (Amygdala, Mandelkern, *engl.* amygdaloid body, amygdalar nuclear complex, Abbildung 1) stellt eine komplexe, anatomisch vielfältige limbische Struktur dar, welche in ihren mehr als zehn Unterkernen sowie kortikalen Elementen und dazugehörigen Untergebieten einzigartige molekulare, zytoarchitektonische, chemoarchitektonische und konnektionale Charakteristika aufweist. Bisherige anatomische Studien legten als Funktion einzelner Kerne die Bewertung von sensorischem Inputs sowie die Modulation von Gedächtnisinhalten, ebenso wie Steuerungselemente zur Aufmerksamkeitslenkung nahe. Schaden oder Funktionsstörungen der Amygdala oder einiger ihrer Unterkerne spielen beim Menschen möglicherweise eine Rolle in der Pathologie von z.B. Epilepsie, Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson, Schizophrenie, Depression, Suchtstörungen und Posttraumatischen Belastungsstörungen (Pitkänen et al., 2003; LeDoux, 2007).



Abbildung 1: Lage der Amygdala (pinke Kerngebiete) innerhalb des Zentralnervensystems der Ratte (Aufsicht von oben bzw. dorsal).

1.1 Neuronale Netzwerke und Konnektome

Um die Funktion eines Netzwerkes zu verstehen ist es essentiell, die Komponenten, die es formen, deren Verbindungen (Netzwerkarchitektur) und deren Interaktionen zu kennen (Sporns et al., 2005; Sporns, 2011). So widmet sich die Arbeitsgruppe von Olaf Sporns und andere große internationale Projekte (<http://www.humanconnectomeproject.org>, <http://humanconnectome.org>) seit mehreren Jahren der Analyse des humanen und anderer Konnektome. Die Analyse von Netzwerken ist essentiell, um aus der Organisation einfacher Netzwerkkomponenten die Entstehung, Weiterleitung und Verarbeitung dynamischer Signalmuster zu verstehen. Einzelne Nervenzellen können keine komplexen Signalmuster verarbeiten, allerdings erlaubt dies die Interaktion von Neuronen, die in einem Netzwerk organisiert sind und vielfältige Verbindungen untereinander besitzen. Diese komplexe und dynamische Konnektivität scheint eine grundlegende Bedingung für die Emergenz integrativer Funktionen zu sein (Verhalten, Gedächtnis, Bewusstsein u.a.)

Der Begriff Konnektom wurde im Jahr 2005 etwa zeitgleich von Sporns et al. sowie dem Schweizer Wissenschaftler Hagmann (Hagmann, 2005) eingeführt in Analogie zu anderen

„omics“ Gebieten wie dem Genom (die gesamte genetische Information eines Individuums), Proteom (die Gesamtheit der Proteine, die von einer Zelle oder einem Gewebe gebildet werden) und dem Metabolom (das metabolische Profil einer Zelle, eines Gewebes, Organs oder Organismus) (Hagmann, 2005; Sporns, 2011). Dabei beschreibt der Begriff Konnektom unter Zuhilfenahme des Suffix „-om“ (lat. Körper) die Gesamtheit der neuronalen Konnektivitäten (Verbindungen). Begrifflich bezog man sich zunächst nur auf das „Gehirn“, im Verlauf wurde die Bezeichnung aber schnell aufgegriffen, um neuronale Schaltkreise im Allgemeinen zu benennen (DeFelipe, 2012). Formell ließen sich deshalb auch andere Konnektome beschreiben, wie das gesamte zentrale Konnektom unter Einbeziehung des Gehirnes und Rückenmarks, das periphere Konnektom mit Daten aus den peripheren neuronalen Verbindungen, ein vegetatives Konnektom für den Sympathikus und Parasympathikus etc. Ein umfassendes „neuronales Konnektom“ müsste alle diese Bereiche beinhalten.

Das Konnektom besteht im Wesentlichen aus drei unterschiedlich auflösenden Betrachtungsebenen. So beschreiben verschiedene Autoren eine *Makroskala*, welche anatomisch distinkte Regionen sowie große Faserbahnen beinhaltet und relativ problemlos durch nichtinvasive Bildgebung und makroskopische Anatomie abgebildet werden kann. In mittlerer Auflösung definiert Sporns (Sporns, 2011) eine *Mesoskala*, welche neuronale Populationen und die verbindenden Schaltkreise beinhaltet. Die Mesoskala kann mit üblichen neurowissenschaftlichen Methoden wie dem die Lichtmikroskopie nutzenden Tract-Tracing, der Strychnin-Neuronographie und anderen molekularen, genetischen und physiologischen Arbeitsansätzen erforscht werden (siehe unten). Die *Mikroskala* besteht wiederum aus einzelnen Neuronen und Synapsen und kann mittels Elektronenmikroskopie und hochauflösenden konfokalen Methoden (Confokale Laser-Scanning Mikroskopie = CLSM, Stimulated Emission Depletion = STED) dargestellt werden. Einige Autoren (Lichtman und Sanes, 2008; DeFelipe, 2012;) bezeichnen diese Ebene als *Synaptom* und lösen sie weiter auf in Strukturen, die in den Synapsen enthaltenen sind, Transmitter, Reaktionsprodukte etc. Die Literatur ist uneins zur Frage, in wieweit die Information aufgeschlüsselt werden sollte und muss, um bestimmte Prozesse der Signalverarbeitung zu verstehen. So vertritt u.a. Olaf Sporns die Meinung, dass es nicht nötig wäre, die Daten bis ins Kleinste (feinste dendritische Verästelungen, Synapsen) zu sammeln, da das neuronale Netzwerk als mathematisches und damit stochastisches Gebilde verstanden werden kann, bei dem es darum geht, einen Algorithmus zu finden, der die Gehirnfunktionen auf verschiedenen Ebenen beschreibt und in einem größeren theoretischen Rahmen abstrahiert (Sporns, 2011). Andere Autoren wie Lichtman und Sanes (2008) räumen ein, dass diese Annahme richtig sein könnte, eine valide Einschätzung dazu jedoch erst nach der tatsächlichen Aufdeckung des gesamten Konnektoms gemacht werden könne. Sie schlagen eine schrittweise Kartierung zunächst größerer

Kerngebiete vor, welche dann immer weiter ins Detail vordringen sollte – ein Vorgehen, das auch in dieser Arbeit erfolgte.

Ein Konnektom ist keinesfalls ein statisches Gebilde. Verbindungen zwischen Nervenzellen unterliegen dem Prinzip der neuronalen Plastizität, was bedeutet, dass das Konnektom eines Individuums sich im zeitlichen Verlauf durch Ereignisse wie Lernen, Wachstum und Alterung verändert (Lichtman und Sanes, 2008). Selbst bei isogenetischen Individuen unterscheidet sich das Konnektom. Ein *komplettes* Konnektom enthält also zusätzlich zu axonalen Verbindungen auch Daten zur molekularen Heterogenität und zur funktionellen Variationen innerhalb eines Individuums (intraindividuelle Variabilität) und zwischen Individuen (interindividuelle Variabilität), um den Zusammenhang zwischen Netzwerkarchitektur und Netzwerkfunktion zu verstehen.

Das Konnektom kann wesentlich dazu beitragen, unser Verständnis über komplexe Netzwerke, deren Architektur und Dynamik zu vertiefen. Aber auch Störungen des Netzwerkes sind in Simulationen und Vulnerabilitätsversuchen (Netzwerkrobustheit) zugänglich, um Veränderungen von Netzwerkfunktionen durch gezielte Veränderung der Konnektivitäten zu verstehen. In jedem Fall können Fragen nach Altern, Entwicklung und Variabilität des Gehirns nicht ohne diese Informationen beantwortet werden. Das Konnektom könnte für die Neurowissenschaften, Neurologie und Psychiatrie die gleiche Bedeutung erfahren, wie das Genom für andere Gebiete der Biologie und Medizin (Lichtman und Sanes, 2008).

Ziel sowohl der Arbeitsgruppe um Olaf Sporns, die sich mit dem Konnektom des humanen Gehirns durch Auswertung von funktionellen bildgebenden und diffusionsgewichteten MRT-Messungen zur Faserdetektion beschäftigen (weitere Ausführungen siehe unter 1.2.1. Methoden), als auch der Arbeitsgruppe um den 2010 verstorbenen Wissenschaftler Rolf Kötter, die eine Datenbank über die Struktur und Konnektivitäten des Makaken-Gehirns anhand der Auswertung von axonalen Tract-Tracing Studien erstellt haben (CoCoMac 2.0) ist es, die extrem umfangreichen und komplexen Informationen zusammenzutragen, standardisiert zusammenzufassen und öffentlich zugänglich zu machen. Die standardisierten Informationen vereinfachen die Entwicklung strukturierter Netzwerke für Simulationen. Selbstverständlich können Struktur-Funktions-Beziehungen nicht direkt aus den Konnektomdaten abgeleitet werden, sondern als Grundlage zum Verständnis des statistischen Netzwerkaufbaus dienen (Sporns et al., 2005). In Anlehnung an derartige Projekte ist es Ziel dieser Arbeit, mittels metaanalytisch gewonnener Daten ein Konnektom des Rattengehirns mit Schwerpunkt auf dem Corpus amygdaloideum zu entwickeln und die Daten anhand verschiedener statistischer, graphen- und netzwerktheoretischer Gesichtspunkte auszuwerten. So soll es anschließend möglich sein, sowohl einen Überblick über die bisher bekannten Verbindungen der Amygdala zu erlangen, ohne vorher umfangreiche Literaturrecherchen durchführen zu müssen, als auch eine Grundlage für zukünftige Experimente zu bilden.

1.2 Tract-Tracing

Im Gegensatz zum humanen Konnektom ist es bei Versuchstieren nicht zwingend notwendig sich auf die funktionelle Bildgebung zu beschränken. Die Exploration der Gehirne bietet die direkte Möglichkeit für Analysen auf mikroskopischem Niveau. Dabei stellen Tract-Tracing Studien (neben Läsionsstudien, Strychnin-Neuronographie und Diffusion-Tensor-Imaging) seit vier Jahrzehnten aufgrund ihrer Zuverlässigkeit und weiten Verbreitung ein etabliertes Verfahren zur Untersuchung von Afferenzen (Input) und Efferenzen (Output) von neuronalen Strukturen dar (Wouterlood et al., 1997).

Alle diese Tracingtechniken beruhen auf einer gemeinsamen Grundlage – dem axonalen Transport. Dabei werden chemische Substanzen („Tracer“) in eine bestimmte Hirnregion injiziert und nach einer definierten Zeit in Zielgebieten nachgewiesen. Dieser letztgenannte Schritt erfolgt über den optischen Nachweis des Tracers oder seiner Reaktionsprodukte, oder bei radioaktiv markierten Aminosäuren über den radioaktiven Zerfall (Kamper, 2004).

Eine grobe Einteilung der Tracer kann in physiologische und physikochemische Tracer erfolgen. Physiologische Tracer werden in ein lebendes Neuron aufgenommen und von ihm transportiert (Tab. 2). Diese Tracergruppe wurde bei allen in dieser Arbeit bearbeiteten Studien verwendet. Alle anderen Tracingmethoden fallen in die Kategorie der physikochemischen Techniken. Hierbei verwendet man Golgi-Silber-Färbungen und die Diffusion von Farbstoffen (DiI) nach Injektion in fixierten Hirnschnitten, um die Ausbreitung und Diffusion, sowie Argyrophilie degenerierender Fasern sichtbar zu machen (Wouterlood et al., 2006).

Im Hinblick auf die Richtung des axonalen Transports der Tracersubstanz kann man zwischen anterogradem (vom Soma in Richtung terminale Synapsen) und retrogradem (von den terminalen Synapsen und/oder Axonterminalen in Richtung Perikaryon) Transport unterscheiden. Das Prinzip des retrograden axonalen Transportes ermöglicht dabei die Identifizierung der Ursprungszellen einer neuronalen Afferenz, die das Ziel-Kerngebiet erreicht, in welches injiziert wurde, wohingegen der anterograde Transport die Projektionsziele einer neuronalen Efferenz innerhalb des zentralen Nervensystems aufdeckt (Köbbert et al., 2000). Man unterscheidet bei den Tracingsubstanzen richtungsselektive Tracer, die ausschließlich in eine Richtung (nur anterograd wie z.B. radioaktiv markierte Aminosäuren oder ausschließlich retrograd, wie z.B. der fluoreszierende Tracer Diamino Yellow) transportiert werden, und bidirektional transportierte Substanzen, die sowohl eine anterograde als auch eine retrograde Transportcharakteristik aufweisen, z.B. Rhodamin-Dextran-Amin. Ausführlichere Informationen über Methodik des Tract-Tracing finden sich bei Köbbert et al. (2000) und Vercelli et al. (2000). Die Tab. 2 im Anhang enthält eine Liste aller Tracingsubstanzen, die im Verlauf der Publikationsauswertung in den Artikeln dokumentiert wurden.

Ein idealer Tracer und eine optimale Tracerapplikation sollten folgende Kriterien erfüllen (Wouterlood et al., 2006):

- Er sollte eine Nervenzelle oder eine Population von Nervenzellen in ihrer gesamten Größe darstellen. Dies umfasst auch die längsten Faserkollateralen, den gesamten Baum der Terminalen und alle Untergliederungen.
- Die Applikationsstelle sollte eindeutig abgrenzbar sein.
- Die Transportrichtung sollte unidirektional sein, entweder anterograd oder retrograd.
- Der Tracer sollte nur von Neuronen aufgenommen werden, nicht von das Areal durchlaufenden intakten oder geschädigten Nervenfasern.
- Der Transport sollte nur in einem Neuron einer Kette stattfinden, ein transsynaptischer Transport ist unerwünscht.
- Die Detektion des Tracers sollte unproblematisch sein.
- Die Methode sollte vergleichbar mit anderen Methoden sein.

Die strukturierte Auswertung begutachteter Tracingstudien und deren relativ einfache Zugänglichkeit stellen eine wesentliche Datengrundlage für die vorliegende Dissertation, wie auch in anderen Arbeiten (Burns, 1997; Kamper, 2004; Sugar et al., 2011), dar. Aufgrund der überwiegend an der Ratte durchgeführten Tract-Tracing-Studien wurden nur diese Arbeiten ausgewertet. In Hinblick auf einen möglichen Einfluss von Reifungsprozessen wurde die Analyse auf gesunde, genetisch unveränderte, adulte Versuchstiere beschränkt.

Tabelle 1: Anzahl der Tract-Tracing-Publikationen nach untersuchter Spezies. Trotz der überragenden Zahl der Publikation zu Ratte ist noch kein Konnektom für diese Spezies entwickelt worden.

<i>Spezies</i>	<i>Anzahl Publikationen</i>
Ratte	4443
Affe	2843
Katze	1752
Maus	1014
Vogel	571
Fisch	536
Kaninchen	403
Hund	81

Ziel war eine systematische und objektive Auswertung der publizierten Daten unter Zuhilfenahme von festgelegten Kriterien. Obwohl die Ratte eines der am genauesten erforschten Versuchstiere u.a. in der Neuroanatomie ist (Tab. 1), existiert bis auf die Ausführungen von Burns in seiner PhD-Thesis zum visuellen System (Burns, 1997) und der Konnektom-Arbeit zum retrosplenialen Kortex der Ratte von Sugar et al. 2011 noch kein ausführliches und aktuelles Konnektom des restlichen Gehirns, insbesondere der Amygdala. Ein weiteres Alleinstellungsmerkmal dieses Projektes ist, dass bislang keine anderen Arbeitsgruppen versuchen das Ratten-Amygdala-Konnektom auf der Grundlage exakter

Tract-Tracing-Metaanalysen auszuwerten, abgesehen von Übersichtsarbeiten (Reviews) wie die von Pitkänen (Pitkänen et al., 2000) und de Olmos (de Olmos et al., 2004).

1.3 Überblick über Nicht-Tracer basierte Methoden zur Erfassung und Darstellung von Konnektivitäten

In den folgenden Abschnitten sollen Methoden der neurowissenschaftlichen Konnektivitätsforschung geschildert werden, die nicht auf dem Transport von Tracing-Substanzen beruhen. Es werden Grundlagen und Anwendungsgebiete erläutert, sowie Limitationen, die dazu führten, dass auf ihre Auswertung im Rahmen der vorliegenden Studie verzichtet wurde.

1.3.1 Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie, Diffusions-Tensor-Imaging (DTI) und funktionelle Magnetresonanztomographie

Die Erforschung des menschlichen Konnektoms stellt ein bedeutendes Gebiet neurowissenschaftlicher Forschung dar. Das Konnektom des Menschen kann jedoch nicht mit Tract-Tracing Methoden durchgeführt werden. Die amerikanische Arbeitsgruppe um den Neuroradiologen Denis Le Bihan und den Ingenieurswissenschaftler Peter J. Basser stellte 1994 erstmalig eine Methodik vor, die mit der nichtinvasiven diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie den Verlauf größerer Nervenfaserbündel beim Menschen misst (Johansen-Berg und Behrens, 2009).

Die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie (DW-MRT oder *engl.* DW-MRI) basiert auf der Messung von Diffusionsbewegungen von Wassermolekülen (Le Bihan et al., 2001). Klinisches Anwendungsgebiet der reinen diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie ist heute hauptsächlich der frühe Nachweis zerebraler Ischämien.

Das Diffusion-Tensor-Imaging (DTI) unterscheidet sich dabei von der DW-MRT durch die zusätzliche Erfassung der Richtungsabhängigkeit der Diffusion. Während die DW-MRI also nur einen Grauwert (abgeleitet aus einem Zahlenwert) innerhalb eines definierten Volumenelements (Voxel) darstellt, wird bei der DTI-Technologie zusätzlich ein Tensor berechnet, der das dreidimensionale Diffusionsverhalten innerhalb dieses Voxels beschreibt. Der Verlauf der Nervenfaser wird dabei durch die Richtung des größten Diffusionskoeffizienten wiedergegeben (Basser und Özarslan, 2009).

Durch die Einführung schnellerer und stärkerer Geräte konnte die räumliche Auflösung erhöht werden (Basser et al., 2000), um Fiber-Tracking zur Detektion von Faserbündeln durchzuführen, die auch in Kombination mit funktionellen MRT-Aufnahmen die genauere Analysen von Konnektivitäten *in vivo* erlauben (Basser et al., 2000; Le Bihan et al., 2001).

Die Kombination von DTI mit fMRT ermöglicht, ein grundsätzliches Problem der DTI zu lösen (Assaf et al., 2008). Dieses Problem besteht darin, dass DTI ein rein strukturelles bildgebendes Verfahren ohne Information über die Richtung der Informationsübermittlung in

den detektierten Faserbündeln ist (Mori et al., 1999). Im Gegensatz dazu kann bei konventionellen Tract-Tracing Studien durch Kenntnis der Transporteigenschaften des verwendeten Tracers die Richtung der Konnektivität erfasst werden. Bei der funktionellen MRT (fMRT) kann die nacheinander folgende Aktivierung bestimmter Hirnareale durch Änderung der Oxygenierung des Blutes dargestellt werden. Limitation dieser Methode ist wiederum, dass zwar die kommunizierenden Gebiete aber nicht die verbindenden Elemente sichtbar gemacht werden. Durch das Zusammenführen von DTI und fMRT ist nun grundsätzlich die umfassendere Erfassung der Struktur des menschlichen Konnektoms möglich. Da DTI die Ausrichtung von Wassermolekülen im Millimeterbereich misst und somit nur makroskopische Nervenfaserbündel darstellen kann, ist das Tract-Tracing bislang der genaueste Ansatz für hochaufgelöste und richtungsspezifische Analysen von Projektionen. Aufgrund der jedoch deutlich kleineren Größe eines Axons (der Durchmesser bewegt sich im Mikrometerbereich) laufen tausende Axone sowie eine große Anzahl glialer Zellen innerhalb eines Volumenelements der DTI. Somit ist quasi nur eine Darstellung von größeren Faserbahnen möglich, sobald ein Voxel mehr als zwei verschiedene Populationen an Fasern enthält, drohen kleinere auf Grund der (noch) „groben“ Auflösung zu verschwinden und Bereiche, wo sich Faserbündel auffächern oder kreuzen nur unzureichend erfasst zu werden (Mori et al., 1999; Basser et al., 2000; Assaf et al., 2008; Seunarine und Alexander, 2009; Wedeen et al. 2012). Ebenfalls ist das DTI limitiert durch Fehlregistrierung durch z.B. sehr stark abgelenkte Fasern (die optimale Registrierung erfolgt wie oben erwähnt bei homogenem Gewebe, d.h. im „graden“ Verlauf einer Faserbahn; Seunarine und Alexander, 2009), Unschärfe durch Bewegungsartefakte, sowie Signalverlust durch Änderungen in der Geräteempfindlichkeit (Basser et al.; 2000). Ein weiteres Problem bei der Validierung der Richtigkeit der DTI-Daten ist die schwierige histologische Überprüfbarkeit. Ergibt sich einmal die Möglichkeit, ein Gehirn, bei dem Konnektivitäten zunächst mittels DTI erfasst wurden *post mortem* mikroskopisch zu untersuchen, so sind viele Faserbahnen nicht mehr 1:1 nachzuweisen. Dieser Effekt resultiert wohl am ehesten durch Veränderungen des Gewebes durch Präparations- und Fixationsprozesse (Basser et al., 2000).

Trotz aller Limitierungen hat das DTI einen hohen Stellenwert in den Neurowissenschaften, stellt es doch momentan das einzig etablierte Verfahren dar, Faserbahnen nicht-invasiv *in vivo* darzustellen. Für die genaue Registrierung von Konnektivitäten bleibt jedoch weiterhin das Tract-Tracing aufgrund des Informationsgewinns über die Richtung der Verbindung, der deutlich besseren Auflösung (im mikroskopischen Bereich) und der einfacheren Durchführbarkeit der Goldstandard für Konnektomanalysen, bei standardisierten Gehirnen von Versuchstieren.

1.3.2 Viren basiertes Tract-Tracing

Viren basiertes Tract-Tracing ist eine etablierte neurowissenschaftliche Methode um neurale Verbindungen zu identifizieren. Bei den neurotrophen Viren (z.B. Rabies-Virus, Maus-Hepatitis-Virus und HSV-1) unterscheidet man mono- und polysynaptische Formen. Insbesondere Letztgenannte und deren Eigenschaft, sich innerhalb von Nervenzellketten durch transsynaptische Übertragung auszubreiten, werden genutzt, um durch kontrollierte Infektion sequenziell verschalteter Neuronen, Schaltkreise aufzudecken. Eine Virussuspension wird in ein peripheres Gewebe oder Zielneuron des Gehirns injiziert, das Virus wird von der Nervenzelle aufgenommen und nach Replikation (Autoamplifikation) an das nachgeschaltete Neuron weitergegeben. Nach einer angemessenen Zeitspanne kann die Infektion des Netzwerkes dann immunhistochemisch nachgewiesen werden (Loewy, 1998; Geerling et al., 2006). Bei der vorliegenden Arbeit wurde aufgrund der z.T. polysynaptischen Eigenschaften der Methode und der teilweise fehlenden Information über die Richtung der Informationsübertragung auf deren Auswertung verzichtet.

1.3.3 Axonale Degenerations-Studien (Läsions-Studien)

Studien der postläsionalen Degeneration („lesion studies“, Läsions-Studien) von Faserbahnen beruhen auf dem Prinzip der retrograden neuronalen Degeneration nach Axon-durchtrennenden Läsionen bzw. der Zellschrumpfung nach Injektion eines Zellgiftes in spezifische Projektionsareale dieser Neurone (Lundberg et al, 1994; Kamper, 2004). Die Ergebnisse von Läsions-Experimenten weisen jedoch einige Mängel auf, weshalb sie als wenig valide eingestuft werden. So ist beispielsweise die Dosierbarkeit der Zellgifte in der Regel problematisch und ihre Wirkung auf den Läsionsort durchziehende Fasern kann nur schwer abgeschätzt werden (Kamper, 2004). Aus genannten Gründen wurde für dieses Projekt deshalb auf die Auswertung von Läsionsstudien verzichtet.

1.3.4 Strychnin-Neuronographie

Die Strychnin-Neuronographie ist ein seit den 20er Jahren des 20. Jahrhunderts genutztes experimentelles Verfahren zur Aufdeckung von sogenannten *funktionellen Konnektivitäten* zwischen verschiedenen Hirnregionen. Unter einer funktionellen Konnektivität versteht man die zeitliche Korrelation zwischen elektro- bzw. neurophysiologisch erhobenen Befunden an räumlich segregierten Gehirngebieten (Friston et al., 1993). Dabei wird weder spezifiziert, ob diese Kerngebiete direkt miteinander verbunden sind, gemeinsamen Input von einem eventuellen dritten Kerngebiet erhalten, noch wird überprüft, welche räumliche Orientierung bei der Beziehung besteht.

Bei der Strychnin-Neuronographie wird meist eine 2%ige Lösung Strychnin auf die Kortex-Oberfläche aufgetragen. Dieses stellt in seiner Wirkung als Glycin- und GABA_A-Rezeptor-

Antagonist einen potenten Disinhibitor lokaler neuronaler Erregung dar, was konsekutiv zu einer charakteristischen lokalen epileptiformen Aktivität führt. Die lokal induzierte elektrische Aktivität breitet sich anschließend auf weitere Hirngebiete aus, in diesen zeigt sich nach schon wenigen Minuten ein stabiles Aktivitätsmuster, welches ca. 15 Minuten konstant bleibt und währenddessen registriert werden kann. Die Aktivitätsmuster sind sowohl innerhalb des gleichen Versuchstieres, als auch bei unterschiedlichen Tieren gut reproduzierbar und decken sich mit dem elektrischen Aktivitätsmustern, die durch modernere Methoden wie direkte elektrische Stimulation erzeugt werden können. Dadurch, dass die Erregung nicht intra-kortikal, sondern durch Assoziationsfaserbahnen vermittelt wird, können auch Aktivitäten in räumlich weit entfernten Kerngebieten registriert werden. Für die genaue Untersuchung von strukturellen Konnektivitäten ist diese Methode jedoch nur bedingt geeignet, da sich die Strychnin-induzierte Aktivität polysynaptisch ausbreitet (Stephan, 2003) und keine zuverlässige Aussage zur Richtung der Informationsübertragung gemacht werden kann.

1.3.5 Digitale Polarisationsmikroskopie

Eine weitere hochauflösende Methode, welche zusätzliche Informationen über die Orientierung von Nervenfasern im post mortem untersuchten Gehirn liefern kann, ist die digitale Polarisationsmikroskopie (PLI, polarized light imaging). Hierbei werden die doppelbrechenden Eigenschaften der Myelinscheiden genutzt, die sich aus der regelmäßigen Anordnung von Lipiden und Protein im Myelin herleiten. Die Doppelbrechung führt zu einer speziellen optischen Anisotropie, welche die Faserarchitektur der Nervenfasern widerspiegelt (Axer et al., 2011).

Unpolarisiertes, idealerweise monochromatisches Licht wird von einer Lichtquelle ausgesandt und zunächst durch einen rotierenden linearen Polarisator geleitet, welcher das unpolarisierte Licht in polarisiertes Licht umwandelt. Danach durchläuft dieses den histologischen Gehirnschnitt (nach Fixation, Einfrieren und Schnitt mit einer idealen Schnittdicke von 100 μm , Palm et al., 2010). Die Myelinscheiden transformieren durch ihre doppelbrechenden Eigenschaften das linear polarisierte Licht in elliptisch polarisiertes Licht. Eine Viertelwellenlängenplatte führt zu einer relativen Phasenverschiebung zwischen den Lichtkomponenten, die senkrecht zueinander stehen, ohne deren relative Amplitude zu verändern. Nachgeschaltet werden ein Polarisator, welcher in seiner Ausrichtung senkrecht zum ersten steht und ein registrierendes Kamerasystem (CCD = charged-coupled device), welches die Intensitäts-Varianzen in Form spezifischer sinusoidaler Wellen erfasst. Amplitude und Peak-Position werden durch Inklinations- und Richtungswinkel bestimmt. Inklinationsphänomene entstehen durch Fasern, die die Schnittebene verlassen, Direktionsphänomene durch Fasern, die in der Schnittebene verlaufen (Palm et al., 2010; Dammers et al., 2012). Die Ergebnisse der Polarisationsmikroskopie sind jedoch stark von der

Qualität des gemessenen Signals im Schnitt (das Signal-Rausch-Verhältnis schwankt mit unregelmäßiger Schnittdicke) und weiteren Störfaktoren wie Rauschen, Lichtflimmern, Filter-Inhomogenitäten, Stromschwankungen, Lichtquelle, den gekreuzten Polarisatoren, der Viertelwellenlängenplatte und der Kamera abhängig (Dammers et al., 2010). Aufgrund dessen wurde von Dammers et al. (2012) ein Verfahren vorgestellt, das sich Independent component Analysis (ICA) nennt und Probleme der lokalen Auslöschungsphänomene behebt bzw. reduziert.

Postmortem PLI bietet also grundsätzlich eine größere räumliche Auflösung als DTI aber auch mit diesem Verfahren lässt sich die Richtung des Informationsflusses nicht abschätzen und es ist damit für diese Konnektomstudien ungeeignet.

1.3.6 Laserscanning-Photostimulation

Ein Verfahren zur Aufdeckung von lokalen Schaltkreisen in Kombination mit einer hochaufgelösten Visualisierung von Axon- und Dendritenbäumen ist die Laserscanning-Photostimulation, welche von Callaway und Katz (1993) auf der Grundlage der Arbeiten von Farber und Grinvald (1983) eingeführt wurde. Sie erlaubt höher aufgelöste konnektionale und funktionelle Messungen als die PLI und z.T. auch als das Tract-Tracing (Callaway und Katz, 1993; Katz und Dalva, 1994) durchzuführen.

Hierbei wird ein Hirnschnitt in einer Lösung aus künstlichem Liquor und photoaktivierbarem Glutamat (engl. „caged glutamate“ = L-Glutamin- α -(4,5-demethoxy-2-nitrobenzyl)ester) vital gehalten. Man verwendet Glutamat, da fast alle kortikalen Neurone mit diesem Neurotransmitter erregt werden können. Caged Glutamat ist durch eine ca. 800 μ sec dauernde UV-Lichtbestrahlung mit in der Wellenlänge von 280-380 nm aktivierbar, was zu einem Aktionspotenzial in den beleuchteten Neuronen führt. Durch intrazelluläre Patch-Clamp-Ableitung in Nervenzellen, welche man als nachgeschaltet zur bestrahlten Region vermutet, können transsynaptische Erregungen abgeleitet werden. Wenn also ein photoaktiviertes Neuron präsynaptisch zu einem anderen Neuron liegt, so kann von dem zweiten ein synaptisches Potenzial abgeleitet werden. Eine beginnende Erregung in der Messzelle ist sofort nach Beleuchtung ableitbar, das Aktionspotenzial kann jedoch aufgrund des notwendigen Konzentrationsanstieges des Glutamats erst nach 15-30 Sekunden gemessen werden. Durch Kombination mit einem intrazellulären Marker wie Biocytin kann ebenfalls die Morphologie von Axon und Dendriten des abgeleiteten Neurons dargestellt werden. Damit bewegt sich die Auflösung der Methode auf der Ebene von einzelnen Neuronen und ist genauer als das Tract-Tracing. Eine Weiterentwicklung stellt der Einsatz des photoaktivierbaren inhibitorischen Neurotransmitters GABA zusätzlich zum exzitatorischen Glutamat dar, welcher von Stanton-Humphreys et al. (2012) beschrieben wurde. So sind sowohl hemmende als auch erregende In- und Outputs von Nervenzellen darstellbar. Bei der vorliegenden Arbeit wurde auf die Auswertung solcher Studien verzichtet, da die Literatur

noch sehr begrenzt ist und die Auflösung eine sehr detaillierte Ontologie erzeugen würde. Während die Laserscanning-Photostimulation einzelne Neurone und deren Konnektivitäten untersucht, geht es in diesem Projekt um die Verbindung von Neuronenpopulationen (Kerne).

1.4 Gliederung der Amygdala

Konnektome sind aus Gebieten und Verbindungen aufgebaut. Sowohl Gebiete als auch Verbindungen lassen sich mit zusätzlichen Informationen genauer präsentieren. Neuroanatomische Gebiete lassen sich als Liste (Baumstruktur ohne Zweige), flache Hierarchie mit geringerer Gliederungstiefe oder komplexe Hierarchie mit einer großen Gliederungstiefe nach strukturellen und/oder funktionellen Kriterien angeordnet werden. Anhand unterschiedlicher Kriterien wurden in den letzten Jahren und Jahrzehnten mehrere Gliederungen des Mandelkerns vorgeschlagen, die wesentlichen Klassierungen der Gebiete sollen im Folgenden dargestellt werden, da sie für die Analyse des Konnektoms von zentraler Bedeutung sind.

Unter einer *Ontologie* (griech. *οντολογία* = Lehre vom Seienden, Bowden et al., 2007) versteht man eine formale Repräsentation von Wissen, welche die Beziehungen zwischen Entitäten und die Konzepte, die sie repräsentieren, kodiert (Bowden et al., 2007; Larson und Martone, 2009). In Ontologien können Hierarchien und Systeme zur Strukturierung von Wissen verwendet werden. In den Neurowissenschaften finden sich *partitive* Hierarchien, z.B. nach dem Aspekt des strukturellen Aufbaus der Amygdala (Abbildung 2) und *kategoriale* Hierarchien unter dem möglichen Aspekt der Funktion (Bowden et al., 2007). Ebenso nutzt man das Konzept der Systeme, bei denen multiple Arten von Relationen innerhalb von Gruppen von Entitäten spezifiziert werden, z.B. beim Konnektom (System von neuronalen Verbindungen = *Hodologie*). Eine andere Form Wissen zu strukturieren ist das Prinzip der *Taxonomie* (griech. *Ταξονομία* von *τάξις* (taxis) = Anordnung und *νόμος* (nomos) = Gesetz), welche zu einem definierten Vokabular eine Klassifikation hinzufügt. Die untersuchten Objekte, in diesem Fall die Kerngebiete der Amygdala werden nach bestimmten Kriterien (= Kategorien = Taxa) klassifiziert. Die Ontologie ergänzt eine Taxonomie dabei um die Möglichkeit, Bezüge (= Verzweigungen und Verbindungen, z.B. Region 1 „ist benachbart“ zu Region 2, Region 1 „ist Teil von“ Region 2 oder Region 1 „ist umgeben“ von Region 2) zwischen den Entitäten zu definieren, weit über Identifikator, Definition und Platz in der Hierarchie hinaus (Larson und Martone, 2009). Komplexe räumliche Beziehungen können also in Ontologien formalisiert werden, was für die Abbildung von topographischem Wissen der Neuroanatomie genutzt werden kann (Casati und Varzi, 1999; Baldock und Burger, 2008; Rosse und Mejino, 2008). Weder Ontologien noch Taxonomien sind starre Systeme, sie unterliegen nach ihrer Erstellung einem ständigen Wandel, der neue Forschungsergebnisse und Bezeichnungen berücksichtigen muss (Bowden and Dubach, 2005).

Ein grundlegendes Problem bei der Erstellung einer neuroanatomischen Hierarchie oder Neuroontologie ist das *Parzellierungsproblem* (variierende Zuordnung von Regionen zu übergeordneten Regionen in unterschiedlichen Publikationen) und *unbekannte Relationen* (unterschiedliche Nomenklaturen ordnen Gebiete teilweise bzw. überlappend oder vollständig anderen Gebieten zu) (Stephan et al. 2000, Kamper, 2004).

Jene Ontologie, in der die Gliederung der Amygdala u.a. enthalten ist und die in *neuroVIISAS* (Schmitt und Eipert, 2012) realisiert wurde, orientiert sich an der von de Olmos et al. (2004). In diesem Abschnitt werden die gebräuchlichen Ontologien von Pitkänen, de Olmos und Swanson (integriert in 1.4.2), sowie vergleichend eine Einteilung von Sah und ein historisches Beispiel von Brockhaus miteinander verglichen. Die Einführung von Gebietshierarchien an dieser Stelle ist essentiell für die spätere Analyse der Konnektome und soll daher hier genauer ausgearbeitet werden.

In den folgenden Abschnitten werden zur besseren Vergleichbarkeit und konsistent mit der umfangreichen Literatur die Bezeichnungen für die Kerne und Kortexareale in Englisch belassen. Die verwendeten Abkürzungen in *neuroVIISAS*, die auch hier verwendet werden, entsprechen denen des stereotaktischen Atlas von Paxinos und Watson (2007) sowie denen von de Olmos et al. (2004).

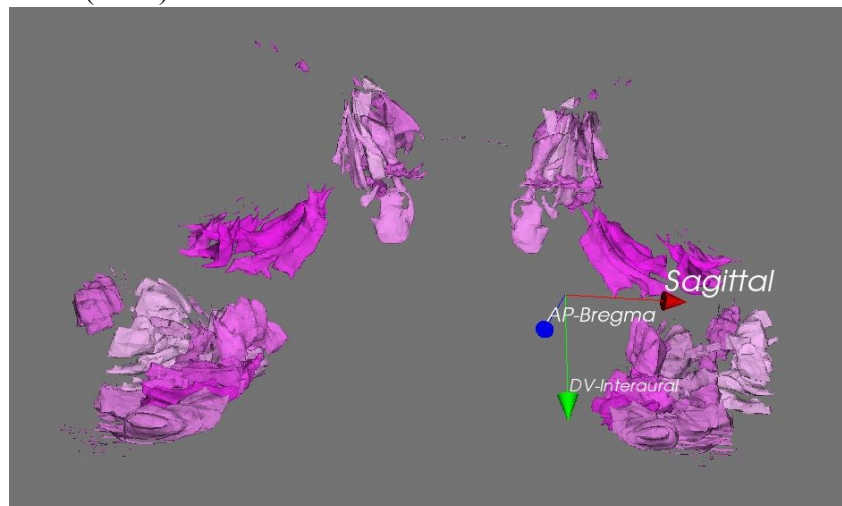


Abbildung 2: Rechte und linke Amygdala in einer leicht gedrehten frontalen Ansicht. Das Koordinatenkreuz erleichtert die Orientierung im Raum. Die Einfärbung der unterschiedlichen Regionen erfolgte in Abhängigkeit der Abgrenzbarkeit von angrenzenden Regionen. Verschachtelte Unterregionen lassen sich mit Transparenzzuweisungen visualisieren.

1.4.1 Amygdala-Einteilung nach de Olmos (2004)

Der im Januar 2008 verstorbene argentinische Neurowissenschaftler José de Olmos schlug in „The Rat Nervous System“ (Hrsg. G. Paxinos, 2004; de Olmos et al., 2004) eine Gliederung der Amygdala nach morphologischen, histochemischen, immunhistochemischen und hodologischen Gesichtspunkten vor. Eine rein topographische Einteilung, wie sie Brockhaus 1938 als einer der ersten vorgenommen hatte, beinhaltet nicht die zahlreichen Erkenntnisse für eine dem heutigen Wissensstand angemessene Strukturierung. Zu seiner funktionellen

Einteilung rechnete de Olmos auch Kerngebiete, die traditionellerweise nicht zur Amygdala gezählt werden, jedoch ähnliche hodologische Merkmale aufweisen, wie z.B. Teile des Bed nucleus of the stria terminalis (BST) oder den Interstitial nucleus of the posterior limb of the anterior commissure (IPAC). Er unterteilt in vier verschiedene *supranuclear divisions*, wobei der Begriff „supranuclear“ eine funktionelle Zusammengehörigkeit über topographische Kriterien hinaus beschreibt (Abbildung 3).

Als erste und größte Gruppe beschreibt er die *Superficial cortical-like nuclear group (CONG)*, welche durch intensive Verbindungen zum olfaktorischen und gustatorischen System gekennzeichnet sind. Zu ihr gehören wiederum 3 Untergruppen, die *Olfactory Amygdala*, welche intensive Verbindungen zum olfaktorischen System besitzt, die *Vomeronasal cortical-like Amygdala* (auf Seite 534 auch einmal als „Vomernasal amygdala“ bezeichnet), die an der Regelung des Salzappetits maßgeblich beteiligt ist und die *Vomeronasal Amygdala* als Gebiet mit Anschluss an das autonome Regelsystem. Die Existenz der Vomeronasal Amygdala im eigentlichen Sinne ist jedoch nicht ganz eindeutig. Ihr Vorhandensein hängt maßgebend von der Definition der zweiten Gruppe, der *Extended Amygdala*, ab.

Die Olfactory Amygdala gliedert sich in die *Anterior amygdaloid area (AA)*, den *Nucleus of the lateral olfactory tract (LOT)*, den *Anterior cortical nucleus (ACo)*, den *Posterolateral cortical nucleus (PLCo)* und die *Amygdalopiriform transition area (APir)*. Die Anterior amygdaloid area kann aufgrund ihrer Funktion in der Regelung des Salz-Appetits ebenfalls zur vomeronasalen Amygdala (anatomisch) oder MEXA (funktionell) gerechnet werden.

Die Vomeronasal cortical-like Amygdala gliedert sich in den *Nucleus of the accessory olfactory tract (BAOT)*, den *Posteromedial cortical nucleus (PMCo)* und die *Amygdalohippocampal area (AHi)*. Die AHi wurde bislang zum *Corticomedial nuclear complex* und damit zu den tief gelegenen Kernen gerechnet, in dieser Einteilung jedoch aufgrund der ausgeprägten indirekten Verschaltung mit dem Main olfactory bulb (MOB) und dem Accessory olfactory bulb (AOB, über Afferenzen von kortikalen oder nichtkortikalen Amygdalakernen, die wiederum direkt mit MOB und AOB verbunden sind) und der besonderen anatomischen Lage (zwischen oberflächlich und tief gelegenen Kernen) trotzdem in die Gruppe der *superficial nuclei* eingeordnet.

Zur *vomeronasalen Amygdala* rechnet de Olmos die *MEXA* Gruppe. MEXA ist die Abkürzung für *Medial Extended Amygdala* und weist auf das oben geschilderte Einteilungsproblem hin. Bestandteile der MEXA sind der *Medial amygdaloid nucleus (Me)*, die *Medial sublenticular extended amygdala (SLEAm)*, ein Synonym für die sublenticular Substantia Innominata, SIS), die *Medial subdivision of the bed nucleus of the stria terminalis (BSTM)*, die *Medial division of the supracapsular bed nucleus of the stria terminalis (BSTSm)* und die *Intraamygdaloid division of the bed nucleus of the stria terminalis (BSTIA)*. Die MEXA verfügt über viele Konnektivitäten zum medialen Hypothalamus und intensive

intrinsische assoziative Konnektivitäten, was sie funktionell wohl eher zur Extended Amygdala gehören lässt. Durch die Tatsache jedoch, dass Me Teilmenge der MEXA ist, und dieser wieder eindeutig Teil der vomeronasal Amygdala und der CONG, kann MEXA auch zu CONG gerechnet werden. Zu einer hundertprozentigen Zuordnung hat de Olmos sich nicht festgelegt. So teilt er MEXA am Anfang des Kapitels, wo er eine Übersicht über die Hierarchie gibt, zu CONG, später jedoch bei genauerer Schilderung der Kerne der Klassen zur Extended Amygdala (EXA). In der Abbildung 3 wird MEXA CONG zugeordnet.

Die zweite große supranukleäre Division ist die *Extended Amygdala (EXA)*, welche in eine *Central Extended Amygdala (CEXA)* und MEXA eingeteilt werden kann. Die Unterkerne der CEXA werden aufgrund ihrer Ähnlichkeit zum *Central amygdaloid nucleus (Ce)* zusammengefasst, ebenfalls weisen sie als gemeinsames Merkmal enge Verbindungen zum lateralen Hypothalamus (mehr als zum medialen Hypothalamus, wie MEXA sie hat), kaudalen Hirnstamm-Kernen (z.B. *Parabrachial nucleus*, *Nucleus of the solitary tract*), reziproke Verbindungen zur *Retrochiasmatic area* und absteigende Verbindungen zur pontinen *Reticular formation* auf. Die CEXA zeigt ebenso wie die MEXA ein extensives Netzwerk intrinsischer Konnektivitäten, was die beiden Gebiete von umgebenden striären Strukturen abgrenzt. Diese zeigen eher ein vertikales, in Spalten organisiertes Konnektivitätsmuster. Die CEXA stellt im Hinblick auf die zahlreichen Subdivisionen eine komplexe Makrostruktur dar.

Bestandteile der Central Extended Amygdala sind der *Central amygdaloid nucleus (Ce)*, die *Central subnucleus extended Amygdala (SLEAc)*, subnucleus extended Amygdala ist ein Synonym für die Substantia innominata), die *Lateral division of the bed nucleus of the stria terminalis (BSTL / BSTLCEXA)*, die *Lateral subnucleus division of the bed nucleus of the stria terminalis (BSTSl)*, sowie der *Interstitial nucleus of the posterior limb of the anterior commissure (IPAC)*. Als weitere Teilmenge von CEXA beschreibt de Olmos später im Text die *Central division of the subnucleus bed nucleus of the stria terminalis (BSTSc)*, ohne sie jedoch bei der Schilderung am Anfang des Kapitels bezüglich der Hierarchiegliederung erwähnt zu haben.

Als drittes fasst de Olmos den *Laterobasal nuclear complex (LBNC)* sowohl nach strukturellen, also auch nach funktionellen Aspekten zusammen. Die beteiligten Kerne, nämlich der *Lateral nucleus (La)*, der *Basolateral amygdaloid nucleus (BL)*, der *Basomedial amygdaloid nucleus (BM)* und der *Ventral basolateral amygdaloid nucleus (BLV)*, er versteht ihn im Gegensatz zu anderen Autoren nicht als Unterkern von BL sondern als eigene Entität), weisen allesamt ausgeprägte reziproke Verbindung mit Kortexarealen auf (dem Agranular Insular, Entorhinal und Prelimbic cortex auf (BLV zusätzlich mit Piriform cortex)) und senden intensive Efferenzen ans Striatum.

Die vierte Gruppe stellen Kerngebiete dar, die nach den angewandten Kriterien keiner der vorher genannten Kategorien zugeordnet werden konnten. Sie werden als *Unclassified cell*

group (UNCG) bezeichnet. Zu UNCG werden die *Amygdalostriatal transition zone (AStr)*, die *Granular and parvicellular interface islands (INFI, =Interfascicular islands)*, die *Intercalated masses (IM)* und das *Intramedullary griseum (IMG)* zugeordnet. Zu dieser Gruppe gehört ebenfalls der *Parastrial nucleus (PS)*, der *Bed nucleus of the anterior commissure (BAC)*, der *Subventricular nucleus (SV)*, der *Fusiform nucleus (Fu)* und der *Nucleus of the commissural component of the stria terminalis (CST)* (de Olmos et al., 2004). Diese Gliederung von de Olmos (2004) wurde um relationale Eigenschaften erweitert, um eine Ontologie der Amygdala zu erzeugen. Das Amygdalakonnektom kann anhand dieser Ontologie auf unterschiedlichen Gliederungsebenen (Multiskalen) untersucht werden, was in flachen Hierarchien (z.B. CoCoMac) nur eingeschränkt möglich ist. Ferner können pathologische Prozesse mit einem solchen Ansatz ebenfalls auf unterschiedlichen Gliederungsebenen in Modellen und Simulationen untersucht werden (Kapitel 1.4.6).

1.4.2 Gliederung der Amygdala nach Pitkänen (2000)

Die finnische Neurobiologin Asla Pitkänen schildert sowohl in der Übersichtsarbeit „The Amygdala – A functional Analysis“ (Pitkänen, 2000) als auch in einem anderen Review des gleichen Jahres (Pitkänen et al. 2000) eine hauptsächlich strukturelle Einteilung des Mandelkernes. Sie definiert 13 Kerne und kortikale Areale, welche in 3 Hauptgruppen eingeteilt werden (Abbildung 4).

Unterschieden werden die „deep amygdaloid nuclei“, die „superficial amygdaloid nuclei“ und die restlichen Gebiete, welche sie unter den Begriffen „other amygdaloid areas“ zusammenfasst.

Zu den *deep amygdaloid nuclei* gehören der *Lateral amygdaloid nucleus (La)* mit seinen jeweiligen Unterkernen (*Lateral nucleus dorsolateral division (LaDL)*, *Lateral nucleus ventrolateral division (LaVL)* und *Lateral nucleus medial division (LAM)*), sowie der *Basal nucleus (Bnc)* (zu dem eine *magnocellular (Bmc)*, eine *intermediate (Bnci)* und eine *parvicellular division (Bpc)* gerechnet werden) und der *Accessory basal nucleus (AB)*, ebenfalls mit einer *magnocellular division (ABm)* und einer *parvicellular division (ABp)*.



Abbildung 3: Amygdala-Einteilung nach de Olmos 2004. Die Einteilung erfolgt nach, funktionellen, zyto-, chemoarchitektonischen und hodologischen Gesichtspunkten. Diese Gebietsgliederung wurde mit *neuroVIISAS* erstellt.

Zu den *superficial nuclei* gehören laut dieser Einteilung der *Nucleus of the lateral olfactory tract (LOT)*, der *Bed nucleus of the accessory olfactory tract (BAOT)*, der *Anterior cortical nucleus (ACo)*, der *Medial amygdaloid nucleus (Me mit rostral division (MeRo)*, *central division* (welche sich wiederum in einen *dorsal part (MeCD)*, und einen *ventral part (MeCV)* teilt) und *caudal division (MeC)*), der *Periamygdaloid cortex (PAC*, unterteilt in *medial subfield (PACm)*, und *sulcal subfield (PACs)*) und der *Posterior cortical nucleus (COAp)*.

Als *Other amygdaloid areas* klassifiziert Pitkänen die *Anterior amygdaloid area (AA)*, den *Central nucleus* mit seinen Divisionen (*Ce; capsular division, CeC; lateral division, CeL; intermediate division, CeI; medial division, CeM*), die *Amygdalohippocampal area (AHi)*, zu

der eine *medial division (AHimp)* und eine *lateral division (AHilp)* gerechnet werden) und die *Intercalated nuclei (IM)*.

Asla Pitkänen kategorisiert also primär nach der Lage der 13 Kerngebiete innerhalb der Amygdala, es handelt sich also um eine strukturelle Einteilung und damit um eine partitive Hierarchie.

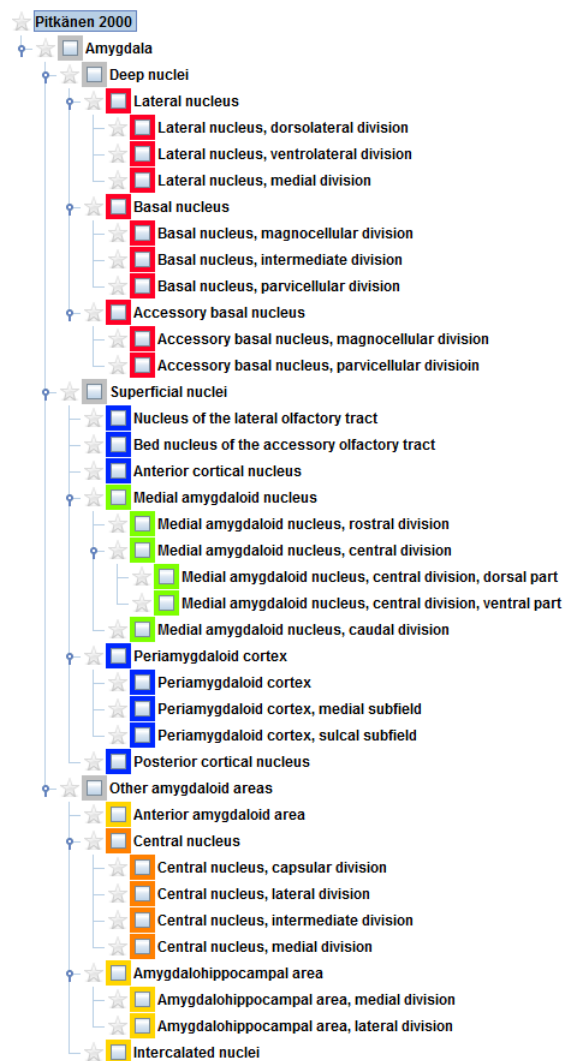


Abbildung 4: Hierarchische Darstellung der Einteilung nach Pitkänen (2000), erstellt in *neuroVIISAS*.

Zur besseren Vergleichbarkeit unterschiedlicher Nomenklaturen werden diese tabellarisch gegenüber gestellt. (Pitkänen, 2000) (Tab. 3). Dabei stützt sie sich als externe Referenz schwerpunktmäßig auf die Nomenklaturen von Paxinos und Watson aus dem Jahr 1986 (die jedoch nur eine Gebietsliste ist und keine Gebietsgliederung enthält) und die Gebietsliste von Swanson aus dem Jahr 1992. Man erkennt viele Übereinstimmungen bezüglich der Bezeichnungen. So sind die Begriffe „*Lateral nucleus*“, „*Nucleus of the lateral olfactory tract*“, „*Bed nucleus of the accessory olfactory tract*“, „*Medial nucleus*“, „*Central nucleus*“ und „*Intercalated nuclei*“ bei allen drei Bezugssystemen gleich, wenn auch mit unterschiedlichen Kurzbezeichnungen (bzw. Abkürzungen). In einigen Bezeichnungen weicht

Pitkänen aber auch von den beiden anderen Nomenklaturen ab. Beispielhaft soll hier die Bezeichnung der Teilmengen des Komplexes der deep nuclei von Pitkänen genannt werden. Während Paxinos, Watson und Swanson die Kerne als *Lateral nucleus*, *Basolateral nucleus* (BL) und *Basomedial nucleus* (BM) bezeichnen, verwendet Pitkänen die Begriffe *Lateral nucleus*, *Basal nucleus* (Bnc) und *Accessory basal nucleus* (AB). Sie setzt also ihren *Basal nucleus* mit dem *Basolateral nucleus* und den *Accessory basal nucleus* mit dem *Basomedial nucleus* der anderen Autoren gleich. Teilweise unterscheidet Pitkänen Unterkerngebiete, die bei Paxinos und Watson zu höheren hierarchischen Ebenen dazu gerechnet werden bzw. bei Swanson gar nicht vorkommen. Ein weiteres Beispiel ist die Unterteilung des Medial nucleus. Während Pitkänen eine *rostral division* beschreibt, bezeichnen Paxinos, Watson und Swanson diese als anteroventrale Teilmenge von Me; die *caudal division* des Me heißt bei den anderen Autoren „*posterodorsal part*“.

Tabelle 3: Vergleich der Nomenklaturen von Pitkänen, Paxinos und Watson (1986) und Swanson (1992). Erweitert auf der Grundlage von Pitkänen, 2000.

<i>Pitkänen 2000</i>	<i>Paxinos und Watson 1986</i>	<i>Swanson 1992</i>
Deep nuclei		
Lateral nucleus (L)	Lateral nucleus (La)	Lateral nucleus (LA) (no subdivisions)
Dorsolateral division (Ldl)	Dorsolateral division (LaDL)	
Ventrolateral division (Lvl)	Ventrolateral lateral nucleus (LaVL)	
Medial division (Lm)	Ventromedial lateral nucleus (LaVM)	
Basal nucleus (B)	Basolateral nucleus (BL)	Basolateral nucleus (BLA)
Magnocellular division (Bmc)	Anterior basolateral nucleus (BLA)	Basolateral nucleus, anterior part (BLAa)
Intermediate division (Bi)	Included in BLA	Included in BLAa
Parvicellular division (ABpc)	Posterior basomedial nucleus (BMP)	Basolateral nucleus, posterior part (BLAp)
Accessory basal nucleus (AB)	Basomedial nucleus (BM)	Basomedial nucleus (BMA)
Magnocellular division (ABmc)	Included in BMP	Included in BMAp
Parvicellular division (ABpc)	Posterior basomedial nucleus (BMP)	Basomedial nucleus, posterior part (BMAp)
Superficial nuclei		
Nucleus of the lateral olfactory tract (NLOT)	Nucleus of the lateral olfactory tract (LOT)	Nucleus of the lateral olfactory tract (NLOT)
Bed nucleus of the accessory olfactory tract (BAOT)	Bed nucleus of accessory olfactory tract (BAOT)	Bed nucleus accessory olfactory tract (BA)
Anterior cortical nucleus (COa)	Layers 1-2 = Anterior cortical nucleus (ACo) Layer 3 = anterior basomedial nucleus (BMA)	Layers 1-2 = cortical nucleus, anterior part (COAa) Layer 3 = Basomedial nucleus, anterior part (BMAa)
Medial nucleus (M)	Medial nucleus (Me)	Medial nucleus (MEA)
Rostral division (Mr)	Anteroventral medial nucleus (MeAV)	Medial nucleus, anteroventral part (MEAav)
Central division		

Dorsal part (Mcd)	Anterodorsal medial nucleus (MeAD)	Medial nucleus, anterodorsal part (MEAad)
Ventral part (Mcv)	Posteroventral medial nucleus (MePV)	Medial nucleus, posteroventral part (MEApv)
Caudal division (Mc)	Posterodorsal medial nucleus (MePD)	Medial nucleus, posterodorsal part (MEApd)
Periamygdaloid cortex	Cortical nucleus (Co)	Cortical nucleus of the amygdala (COA)
Periamygdaloid cortex	Posterolateral cortical nucleus (PLCo)	Cortical nucleus, posterior part, lateral zone (COApl)
Periamygdaloid cortex, medial division (PACm)	Included in PMCo	Included in COApl
Periamygdaloid cortex, sulcal division (PACs)	Included in PLCo	Included in COApl
Posterior cortical nucleus (Cop)	Posteromedial cortical nucleus (PMCo)	Cortical nucleus, posterior part, medial zone (COApm)
Other amygdaloid areas		
Anterior amygdaloid area (AAA)	Included in dorsal anterior amygdaloid area (AAD)	Included in anterior amygdaloid area (AAA)
Central nucleus (CE)	Central nucleus (Ce)	Central nucleus (CEA)
Capsular division (CEc)	Included in central nucleus, lateral division, capsular (CeLC)	Included in central nucleus, capsular part (CEAc)
Lateral division (CEl)	Central nucleus, lateral division (CeL)	Central nucleus, lateral part (CEAl)
Intermediate division (CEi)	Central nucleus, lateral division, central (CeLCn)	Included in (CEAl)
Medial division (CEm)	Central nucleus, medial division (CeM)	Central nucleus, medial part (CEAm)
Amygdalo-hippocampal area (AHA)	Amygdalohippocampal area (AHi)	
Medial division (AHAm)	Amygdalohippocampal area, posteromedial (AHiPM)	posterior nucleus amygdala (PA)
Lateral division (AHAl)	Amygdalohippocampal area, anteroventral (AHiAL)	Included in COApl
Intercalated nuclei (I)	Intercalated nuclei (I)	Intercalated nuclei (IA)

Die tabellarische Form des Nomenklaturvergleiches legt auf den ersten Blick eine Ähnlichkeit in der Hierarchie nahe, bei der von Pitkänen erstellten Gegenüberstellung soll es aber nur um die Bezeichnungen gehen. So ist in dem stereotaktischen Atlas des Rattenhirns von Swanson 1992 keine konsistente Hierarchie entwickelt worden. Im Anhang des Buches zählt er Kerngebiete der Amygdala auf und nennt die jeweiligen Untergebiete, ohne aber die Entitäten in einen strukturellen oder funktionellen Zusammenhang zu bringen (Abbildung 5). Ebendies ist aber auch im Rahmen eines stereotaktischen Atlas so auch bei Paxinos und Watson (1986) nicht notwendig, da singuläre Gebiete lokalisiert und nicht klassifiziert werden sollen.

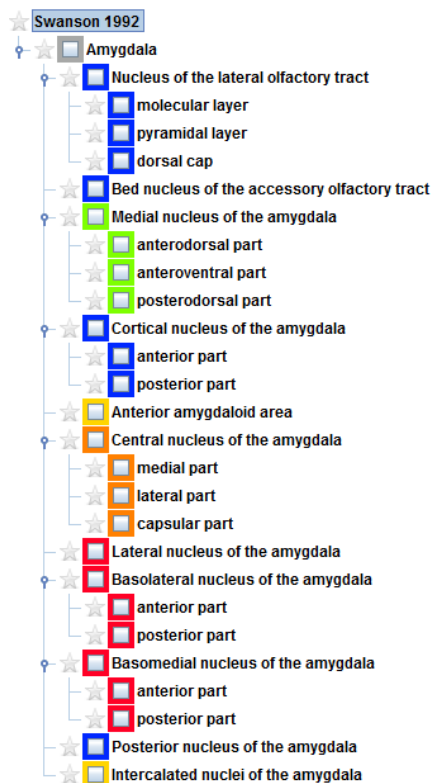


Abbildung 5: Einteilung der Amygdala nach Swanson (1992), erstellt in *neuroVIISAS*.

1.4.3 Gliederung der Amygdala nach Sah et al. (2003)

Ein Bindeglied zwischen rein struktureller und funktioneller Einteilungsmethodik stellt die hierarchische Einteilung der Amygdala nach Pankaj Sah et al. (2003) dar. Die Gruppe um den australischen Neurobiologen schlägt ein Konzept vor, bei dem sowohl topographische als auch hodologische, zytoarchitektonische, histochemische und embryologische Gesichtspunkte berücksichtigt werden. Eingeteilt wird die Amygdala in vier große Gruppen oder Komplexe (Abbildung 6).

Zur ersten Gruppe, der *Deep* oder *Basolateral group* (= *Deep* oder *Basolateral complex*) zählt die Arbeitsgruppe den *Lateral nucleus (La)*, den *Basal nucleus (Bnc*, synonym mit dem Basolateral nucleus) und den *Accessory basal nucleus (AB)*. Damit stimmen sie in der Nomenklatur weitestgehend mit Pitkänen (2000) überein. Funktionelle Gemeinsamkeit der Kerne der Basolateral Group ist die embryologische Herkunft aus kortexähnlichen Kernen, ausgeprägte Afferenzen von frontotemporalen Hirngebieten (z.B. gustatorische und somatosensorische Inputs) und zytoarchitektonischen Ähnlichkeiten. Sie werden daher funktionell als „*frontotemporal group*“ zusammengefasst.

Zur zweiten Gruppe, der *Superficial* oder *cortical-like group* (= *corticomedial nuclei*), rechnet Sah aufgrund der kortexähnlichen Charakteristika den *Nucleus of the lateral olfactory tract (LOT)*, den *Bed nucleus of the accessory olfactory tract (BAOT)*, den *Anterior* und *Posterior cortical nucleus (ACo und COAp)* und den *Periamygdaloid cortex (PAC)*. Die Cortical-like group kann zusammen mit dem Medial amygdaloid nucleus (Me) aufgrund der

Afferenzen von olfaktorischen Hirnarealen zu „*Main and accessory olfactory systems*“ zusammengefasst werden.



Abbildung 7: Die Gliederung der Amygdala nach Brockhaus (1938) wurde in *neuroVIISAS* erstellt.

Abbildung 6: Funktionell-strukturelle Hierarchie nach Sah et al. (2003), erstellt in *neuroVIISAS*.

Die dritte Gruppe stellt die *Centromedial group* dar, welche aus dem *Central amygdaloid nucleus (Ce)*, dem *Medial amygdaloid nucleus (Me)* und dem *amygdaloiden Teil des Bed nucleus of the stria terminalis (BST / BSTIA)* besteht. Sie werden in einer Gruppe aufgrund histochemischer und entwicklungsgeschichtlicher Charakteristika, welche sie von den anderen kortikalen Nuclei abgrenzen, zusammengefasst. Zytomorphologisch weisen sie Gemeinsamkeiten mit dem Striatum auf und zeigen allesamt Konnektivitäten mit dem autonomen System, weshalb sie von Sah et al. (2003) als „*Autonomic group*“ bezeichnet werden. Traditionell werden diese Kerngebiete zu den kortikalen Nuclei gerechnet, aufgrund

von distinkten histochemischen und entwicklungsgeschichtlichen Eigenschaften jedoch von ihnen abgegrenzt (Sah et al., 2003).

Auch Sah et al. (2003) können nicht alle Kerne der Amygdala zweifelsfrei einer der drei vorher genannten Gruppen zuordnen, weshalb auch eine „*Other amygdaloid nuclei*“ – Gruppe definiert wird. Hierzu gehören nach dieser Einteilung die *Anterior amygdaloid area (AA)*, die *Amygdalohippocampal area (AHi)* und die *Intercalated nuclei (IM)*.

1.4.4 Gliederung der Amygdala nach Brockhaus (1938)

Die hierarchische Einteilung der *menschlichen Amygdala* nach Brockhaus (1938) wird von vielen Autoren als Grundlage für Gliederungen der Ratten-Amygdala verwendet. Ein Vergleich mit neueren Gliederungen ist nur eingeschränkt möglich, da die Gliederung über 70 Jahre alt ist und für die menschliche Amygdala entwickelt wurde (Abbildung 7). De Olmos (2004) hat die von Brockhaus etablierte Hierarchie mit seinem eigenen Entwurf grob verglichen, weshalb auch zum besseren Verständnis im Folgenden aus dieser Quelle zitiert werden soll (de Olmos et al., 2004). In diesem System wird, analog zu Pitkänen (2000) und auch Sah et al. (2003) in oberflächlich (*superficial gray nuclei*) und tief gelegene Kerne (*deep gray nuclei*) eingeteilt. Auch Brockhaus kennt laut de Olmos eine Gruppe von nicht eindeutig klassifizierbaren Kernen (*Other amygdaloid nuclei*). Die Einteilung erfolgt also hauptsächlich nach topographischen Kriterien.

Zur Gruppe der *Superficial gray nuclei* gehören die „*cortical amygdaloid nuclei*“ (*Anterior cortical nucleus, Posterolateral cortical nucleus, Posteromedial cortical nucleus*), die „*cortical like transition areas*“ (*Amygdalohippocampal transition area, Amygdalopiriform transition area*), der *Nucleus of the lateral olfactory tract*, der *Bed nucleus of the accessory olfactory tract* und die *Anterior amygdaloid area* (welche sonst von allen anderen Autoren den „*other amygdaloid nuclei*“ zugeordnet wird).

Zur Gruppe der *Deep gray nuclei* gehören der *Laterobasal nuclear complex*, den auch andere Autoren kennen und zu dem der *Lateral amygdaloid nucleus*, der *Basolateral nucleus*, der *Basomedial nucleus* und der *Ventral basolateral nucleus* (als eigene Identität und nicht als Untergebiet vom Basolateral nucleus). Weitere Bestandteile der *Deep nuclei* sind die *Intercalated masses*, die *Amygdalostriatal zone*, die *Interfascicular Islands (Granular und Parvicellular)* und das *Intramedullary griseum*.

Nicht eindeutig nach topographischen und morphologischen Kriterien lassen sich der oberflächlich gelegene *Medial amygdaloid nucleus* und der eher tief gelegene *Central amygdaloid nucleus* eingliedern.

1.4.5 Unterschiede und Gemeinsamkeiten zwischen den Hierarchien

Bei allen Autoren wird der Laterobasal complex, bestehend aus Lateral amygdaloid nucleus, Basolateral nucleus, Basomedial nucleus und eventuell Ventral basolateral nucleus, beschrieben. Die Autoren, die nach topographischen Kriterien einteilen (Brockhaus, 1938; Pitkänen, 2000; Sah, 2003) ordnen ihn ebenfalls alle den deep amygdaloid nuclei zu. Im Übrigen ist auch bei Swanson eine ähnliche Systematik zu erkennen; auch wenn er keine direkte Gruppierung vollzieht, so ordnet er die entsprechenden Kerne doch zueinander. Ebenso werden die Cortical nuclei (Anterior cortical nucleus, Posterior cortical nucleus) zusammen mit dem Nucleus of the lateral olfactory tract, dem Bed nucleus of the accessory olfactory tract und der Periamygdaloid cortex konsistent bei allen Autoren zur Superficial amygdaloid nuclei group gerechnet.

Eine weitere Gemeinsamkeit der Gliederungen ist die Existenz einer Gruppe von Kernen, die nicht den anderen Gruppen zugeordnet werden können, auch wenn von den Autoren jeweils andere Kerne diesen zugeordnet werden. Die Gliederungen weisen jedoch auch einige Unterschiede auf, die im Folgenden herausgearbeitet werden sollen.

Brockhaus unterteilte 1938 den Mandelkern *des Menschen* noch rein topographisch. Er unterschied oberflächliche von tief gelegenen Kernen. Weder den oberflächlich gelegenen Medial amygdaloid nucleus noch den tiefer gelegenen Central amygdaloid nucleus konnte er jedoch einer der beiden vorher genannten Gruppen eindeutig zuordnen. Als einziger der Autoren, die topographisch einteilen, ordnet er die *Anterior amygdaloid area* den oberflächlichen Kernen zu, bei den Anderen erfolgt die Zuweisung zu den *Other amygdaloid nuclei*. Die *Amygdalohippocampal transition area* wird den oberflächlichen und die *Intercalated masses* und *Interfascicular islands* den tiefen Kernen zugeordnet.

Swanson (1992) als nächst jüngere Quelle gruppiert weder nach topographischen oder funktionellen Kriterien, führt lediglich eine Auflistung von Regionen zur stereotaktischen Navigation auf. Im Gegensatz zu Brockhaus nennt Swanson (1992) jedoch weitere Unterkerngebiete. So benennt er als Untergebiete des Nucleus of the lateral olfactory tract eine *molecular layer*, eine *pyramidal layer* und ein *dorsal cap*. Ein weiteres Beispiel ist die Auflösung des Medial amygdaloid nucleus in einen *anterodorsal*, *anteroventral* und *posterodorsal part*.

Pitkänen (2000) kehrt wieder zu einer Einteilung zurück, die der von Brockhaus gleicht. So wird hier ebenfalls in oberflächliche und tiefe Kernregion unterschieden. Als erste der verglichenen Autoren benennt sie einen Periamygdaloid cortex (mit den bekannten Unterregionen), den sie den Superficial nuclei zuordnet. Sie entscheidet sich ebenfalls dazu, den Medial nucleus der oberflächlich gelegenen Kerngruppe zuzuordnen, unterteilt jedoch im Gegensatz zu Swanson in eine rostral, central und caudal division. Zum Laterobasal complex, der unter den Deep amygdaloid nuclei eingeordnet wurde, rechnet Pitkänen ebenfalls den Lateral nucleus, bezeichnet aber den Basolateral nucleus als Basal nucleus und den

Basomedial nucleus als Accessory basal nucleus. Den Central amygdaloid nucleus (Ce) (sie ergänzt Swanson um eine intermediate division) „belässt“ sie bei den Other amygdaloid areae, ebenfalls ordnet sie im Gegensatz zu Brockhaus die Anterior amygdaloid area, die Amygdalohippocampal area und die Intercalated nuclei bei den Other amygdaloid nuclei ein. Sah et al. (2003) behalten im Wesentlichen die Gliederung von Pitkänen bei, v.a. was die *Deep* und *Superficial nuclei* betrifft. Den *Medial amygdaloid nucleus* ordnen sie jedoch einer gesonderten Gruppe, der *Centromedial group*, zu. Sie vollführen diese Trennung von den *Superficial nuclei*, um die differente Funktion zu verdeutlichen. Während die *Superficial nuclei* zum *Main* und *Accessory olfactory system* gehören, werden die Kerne der *Centromedial group* (= *Medial amygdaloid nucleus*) zur *Autonomic group* zugeordnet, womit die rein topographische mit der funktionell-strukturellen Gliederung verbunden wird.

Noch einen Schritt weiter weg von der rein topographischen bzw. strukturellen hin zur funktionellen Einteilung gehen de Olmos et al. (2004). Die Zahl der zur Amygdala zählenden Kerne übersteigt bei ihnen 13 um 17 kleinere und größere Gebiete, da sie auch Kerne anderer Hirnregionen zum funktionellen Komplex der Amygdala zählen. Dies verdeutlicht u.a. der Begriff „*supranuclear divisions of the amygdala*“. Die Untergruppen der *Superficial cortical-like nuclear group* entsprechen zwar weitestgehend den *Superficial nuclei* von Sah et al. (2003) und Pitkänen (2000), jedoch gehören nun durch funktionelle Zuordnung zu einer olfaktorischen Amygdala und einer vomeronasalen kortikalen Amygdala auch die *Anterior amygdaloid area* und die *Amygdalohippocampal area* den oberflächlichen Kernen an. Durch Zuordnung der MEXA zu den oberflächlichen Kernen gehört ebenso der *Medial amygdaloid nucleus* wieder (wie bei Pitkänen, 2000) zu den *Superficial nuclei*. Grade in der MEXA wird die überregionale Zusammensetzung deutlich; auch Teile der *Substantia innominata* und des *Bed nucleus of the stria terminalis*, die sonst frontale Hirnstrukturen sind, gehören nun zum amygdalären Komplex.

1.4.6 Amygdala Pathologie

Durch die funktionellen und hodologischen Gliederungen ergibt sich die Möglichkeit Amygdalopathologien besser zu verstehen. Bei den Veränderungen des Mandelkerngebietes kann man zwischen relativ spezifisch amygdalären Veränderungen und pathologischen Veränderungen der Amygdala im Rahmen von anderen neuropsychiatrischen (Multisystem-) Erkrankungen unterscheiden.

Eine Erkrankung, die relativ spezifisch die Amygdala befällt (zum Teil sogar beide Amygdalae) ist das *Klüver-Bucy-Syndrom*. Hierbei handelt es sich um bitemporale temporobasiläre Läsionen, welche ebenfalls die Amygdala einschließen. Klinisch zeigen die Patienten eine Hyperoralität / Hyperphagie, eine visuelle Agnosie, leichte Ablenkbarkeit, Hypersexualität und eine affektive Nivellierung (Verlust von Aggressionen). Das Syndrom wurde erstmals 1937 und 1939 bei Affen beschrieben, die einer Amygdalaektomie unterzogen

wurden und tritt beim Menschen bei verschiedenen anderen Konditionen (Mittelhirneinklemmung, Herpes-Encephalitis, temporale Ischämien, Z.n. Temporallappenentfernung im Rahmen der Epilepsiechirurgie, beginnender M. Pick, transient bei Schädelhirntrauma, bei fortgeschrittenem M. Alzheimer etc.) auf (Hufschmidt und Lücking, 2006; Binder et al., 2008; LaBar et al., 2009). Der Symptomkomplex spiegelt also das gesamte Funktionsspektrum des Corpus amygdaloideum wieder.

Eine andere holoamygdaläre Veränderung ist das *Urbach-Wiethe-Syndrom* (= Hyalinosis cutis et mucosae = Lipoidproteinose). Es handelt sich hierbei um eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, bei der es zu Ablagerung von PAS-positivem Material (Verkalkung) in unterschiedlichen Geweben, u.a. Haut, Schleimhäuten, inneren Organen und der Amygdala (bilateral) kommt. Die neuropathologischen Veränderungen führen zu Störungen des Gefühls- und Soziallebens (insbesondere die emotionale Bewertung von angstbelasteten Gesichtsausdrücken ist gestört) und Gedächtnisauffälligkeiten. Gelegentlich kommt es auch zur Entwicklung von epileptischen Syndromen (Nanda et al., 2001; LaBar et al., 2009).

Amygdala-Veränderungen zeigen sich auch im Rahmen von anderen neuropsychiatrischen Konditionen. Nicht selten sind hierbei einige Unterkerne der Amygdala besonders affiziert.

Bei Patienten mit *Temporallappenepilepsie* (TLE) sind vor allem Amygdalaanteile geschädigt, die intensiven Input vom motorischen System und vom Hippokampus (als Schrittmacher der TLE) erhalten (LBNC, insbesondere Medial division of Lateral nucleus, Basolateral amygdaloid nucleus). In diesen Kerngebieten findet man im Rattenmodell Zellverlust, Gliose, veränderte Dendritenarchitektur und synaptische Alterationen. Besonders die synaptischen (prä- und postsynaptisch) Veränderungen mit Verlust GABA-haltiger Neurone im Lateral amygdaloid nucleus führen zu erhöhtem neuronalen Recruitment und Gefahr der Synchronisierung von epileptiformen Potenzialen (Hyperexzitabilität). Patienten mit Amygdalaaffektion weisen semiologische Besonderheiten der Krampfanfälle auf, die mit den Funktionen, die der Amygdala zugeschrieben werden, vereinbar sind. So ist Angst eine sehr typische Komponente der Anfälle (Pitkänen et al., 1998; Benini und Avoli, 2006).

Beim *Morbus Alzheimer* ist zwar der Antikörper Alz-50-AK gegen Protein A68 in der gesamten Amygdala nachzuweisen, der Schwerpunkt der zytologischen Auffälligkeiten liegt jedoch in der kortikomedialen und basolateralen Gruppe, welche Projektionen zu neokortikalen Regionen und zum Hippokampus aufweist und damit Einfluss auf Kognition und Emotion zumindest teilweise haben könnten (Scott et al., 1992; Vereecken et al., 1994).

Bei der *Major-Depression* findet sich eine Verminderung der Volumina der Core-Nuclei (*Accessory basal nucleus, Basal nucleus, Lateral nucleus medial portion*). Grade diese Kerne sind in der Informationsverarbeitung von Emotionen und emotionalem Gedächtnis durch intensive Verschaltung mit dem Hippokampus, orbitalen und medialen prefrontalen und sensorischen Hirnrinden-Gebieten (visuell, auditorisch, somatosensorisch) stark eingebunden

Auch bei der Schizophrenie und beim Autismus werden Veränderungen der Amygdala gefunden, jedoch nennt die Literatur keine einzelnen veränderten Unterkerne.

Im Tiermodell wurde die *Basolaterale Amygdala* (BLA) der Ratte läsiert (Castro et al., 2010). Es wurde beobachtet, dass die BLA Wirkungen von Antidepressiva auf die hippocampale Neurogenese moduliert. Für die BLA wurde ferner eine Funktion zur Repräsentation sensorischer Aspekte von motivational bedeutsamen Stimuli nachgewiesen (Dwyer und Killcross, 2006). Zu den nichtmotorischen Symptomen von Parkinson-Patienten gehören Depressionen und Angstzustände, die sich ebenfalls im Tierversuch (6-OHDA Modell) (Eskow Jaunarajs et al., 2010; Chen et al., 2011) reproduzieren lassen. So wurde beobachtet, dass bei 6-OHDA Läsionen (31,5%) der nigrostriatalen Projektionen zum dorsalen Caudatus-Putamen-Komplex (CPu) eine Abnahme (unter Apomorphin Applikation) der Feuerraten auftrat, die bei Gabe eines selektiven metabotropen Glutamat-Rezeptor-5-Antagonisten umkehrbar war (Chen et al. 2011). Somit konnte gezeigt werden, dass eine Läsion der nigrostriatalen Projektion zu einer signifikanten Angstinduktion im Tiermodell führt, was mit einer Abnahme der Feuerrate von BLA-Projektionsneuronen einhergeht.

neuroVIISAS und die hiermit durchführbaren Netzwerkanalysen können Änderungen der Netzwerkarchitektur detektieren. So sollen BLA, SNC und CPu entfernt und die resultierenden Veränderungen im Netzwerk berechnet werden. Die Änderungen der Netzwerkdynamik lassen sich mit Krankheitsbildern vergleichen und so neue Hypothesen zu Symptomen und Syndromen, die beim Patienten beobachtet werden, entwickeln.

1.5 Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Die konnektionale Architektur der Amygdala ist ein modernes, viel beforschtes Thema. Es gibt bis jetzt trotz der Fülle an Studien an der Ratte jedoch noch keine metaanalytisch gewonnene Datenbank, die die Verbindungen zusammenfasst und quantitativ charakterisiert.

Mit dieser Arbeit sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Wie viele Verbindungen sind in der Amygdala überhaupt bekannt?
2. Welche ipsi- und kontralateralen Afferenzen und Efferenzen der Amygdala wurden bislang beschrieben?
3. Welche quantitativen Eigenschaften weist das intrinsische Amygdalanetzwerk auf?
4. Was sind die quantitativ umfangreichsten extrinsischen Amygdala-Konnektivitäten?
5. Lassen sich Gliederungen der Amygdala wie sie in Amygdala-Review-Arbeiten entwickelt werden, auf der Grundlage von konnektionalen Eigenschaften im Amygdala-Konnektom bestimmen?
6. Welches Amygdalakonnektom könnte am besten für populationsbasierte Netzwerksimulationen geeignet sein?

2 Material und Methoden

2.1 Material

Als Material wurden ausschließlich Publikationen ausgewertet, in denen anterograde oder retrograde Tract Tracer Substanzen stereotaktisch in das Gehirn der Ratte injiziert wurden. Die Publikationen wurden überwiegend aus der Literaturlatenbank *PubMed* (<http://ncbi.nlm.nih.gov>) gefiltert. Hierzu wurde der folgende Filter angewendet:

amyg* AND rat AND brain AND (pathway* OR projection* OR afferent* OR efferent* OR connect*) AND (trace* OR tracing OR retrog* OR anterog*) NOT (virus OR viral)

Mittels dieses Filters wurden 486 Arbeiten bestimmt. Zusätzlich wurden 3 Übersichtsartikel in Zeitschriften und Monographien ausgewertet (Turner, 1981; Pitkänen, 2000; de Olmos, 2004), die Projektionsdaten der Amygdala der Ratte enthielten. Sämtliche Literaturstellen wurden entweder direkt aus den elektronischen Datenbanken der entsprechenden Verlage heruntergeladen oder im Internet mittels der Google Suchmaschine gesucht. Artikel, die nicht direkt beschaffbar waren, wurden per E-Mail Anfrage oder Fernleihbestellung geordert. Sämtliche Literaturstellen wurden manuell in das Open Source Literatur-Verwaltungsprogramm *JabRef* (<http://jabref.sourceforge.net/>) eingetragen oder direkt von *PubMed* importiert. *JabRef* erlaubt es die Literaturlatenbank der Amygdala Tract Tracing Literatur in Form einer Textdatei im bibtex Format zu sichern, welche wiederum von *neuroVIISAS* importiert werden kann, um jede analysierte Konnektivität mit der entsprechenden Literaturstelle zu verknüpfen.

2.2 neuroVIISAS

Das *neuro Visualization Image Information System Analysis and Simulation* Programm *neuroVIISAS* (Schmitt und Eipert, 2012) ist ein generisches, nicht auf bestimmte Spezies oder Nervensystem-Komponenten festgelegtes Programm zur Integration und Simulation neurowissenschaftlicher Daten (beliebig gefärbte histologische Serienschritte, Atlas-, MRI-, CT-, DTI-Bildstapel-, Tract Tracing- bzw. Konnektivitätsdaten, Neuroontologien, Funktionsdaten, neurophysiologische Daten u.a.). Die Daten sind in Projekten organisiert, die sich beispielsweise nach Organismen gliedern lassen. In der vorliegenden Arbeit wurde das Ratten Atlas Projekt (ratFrontal_26_01_2012_atlas.brain) verwendet. In diesem Projekt sind sämtliche Konnektivitätsdaten von bislang 2020 ausgewerteten Publikationen zu unterschiedlichen Systemen (Amygdala, Cerebellum, Cortex cerebri, extrapyramidal-motorisches System, Rückenmark u.a.) verfügbar. Dieses Projekt hat den Vorteil, das neben sämtlichen Gebieten des stereotaktischen Ratten Atlas (Paxinos und Watson, 2007)

- 1) die linke und rechte Seite,
- 2) das vollständige zentrale und Komponenten des peripheren Nervensystem sowie
- 3) in dem stereotaktischen Ratten Atlas nicht kartierte Überregionen (z.B. Hypothalamus, Thalamus, sensomotorischer Kortex u.v.m.) verfügbar sind.

Es wurden bestimmte Funktionen von *neuroVIISAS* verwendet, um die Fragestellungen dieser Arbeit anzugehen. Hierzu gehört die Ontologie-Generierung, um die Gliederung der Amygdalagebiete vorzunehmen. Von zentraler Bedeutung ist die Konnektivitätenverwaltung mit Import-, Filter-, Sortier-, Korrektur- und Exportfunktionen. Die planare und räumliche Darstellung der Gebiete der Amygdala ist für die Navigation aber auch Konnektivitätenvisualisierung notwendig. Als weiterer wichtiger Funktionsbereich wurden die unterschiedlichen Möglichkeiten von Netzwerkanalysen (globale, lokale, Subgraphen, multivariate, Filterdesigns) verwendet und mit räumlichen und räumlich konnektionalen Visualisierungen integriert. Schließlich wurde das Amygdala-Konnektom auf potenzielle Ziele von Robustheits- bzw. Vulnerabilitäts-analytischen Methoden untersucht. Multiskalen-Analysen unterschiedlich aufgelöster Gliederungen erfolgten, um Netzwerke zu vergleichen und quantitativ zu charakterisieren. Die hierfür erforderlichen Methoden werden im Folgenden und an geeigneten Stellen im Ergebnisteil vorgestellt.

2.2.1 Neuroontologie

Ausgehend von der aktuellsten Gliederung der Ratten-Amygdala von de Olmos (2004), erfolgten im Verlauf der Tract Tracing Artikel-Auswertung Einfügungen von Regionen, die in den Publikationen abgegrenzt wurden. Häufig handelt es sich um sehr kleine Teilbereiche von Unterkerngebieten, in denen anterograd dargestellte Axonterminale oder retrograd markierte Perikaryen lokalisiert sind. Je kleiner die Regionen sind, desto häufiger generieren Autoren neue Bezeichnungen für diese und desto häufiger werden neue Teilgebiete in der Literatur eingeführt. Die Anordnung von Gebieten auf unterschiedlichen Hierarchieebenen erfolgt entsprechend der neuroanatomischen Systematisierung komplexer Neuronenpopulationen, die in Kerngebieten verteilt sind und bestimmte zytoarchitektonische, histochemische, hodologische und/oder funktionelle Eigenschaften haben. Nach der Erzeugung eines Wurzelknotens der Hierarchie wie z.B. „Rat“ lassen sich beliebige Knoten (gleichbedeutend mit einer neuroanatomischen Entität: Faserstrang, Region, Area, Neuronentyp, Fissur u.a.) in dem Hierarchiefenster (Abbildung 8) mit der Rechtsklickfunktion des Mauszeigers generieren. Zusätzlich werden die Abkürzungen und unterschiedlichen Langnamen einer Region mit Literaturverweisen in eine knotenspezifische Synonymtabelle (Abbildung 8) eingetragen.

Aus einer Hierarchie lässt sich eine Ontologie bilden, indem die zuvor eingegliederten Gebiete mit Attributen (allgemeinen Eigenschaften) versehen werden (Abbildung 9) und Beziehungen zwischen Gebieten definiert werden (Abbildung 10). In *neuroVIISAS* lassen sich

nur Beziehungen zwischen Gebieten definieren, die von ihrer Hierarchieposition aus auf ein direkt unter ihr gelegenes Gebiet (Kindknoten) verzweigen. Dieses Konzept lässt sich jedoch auf Beziehungen von allen zu allen Gebieten erweitern (Kamper, 2004; Stephan et al., 2000; Stephan et al. 2001) und Informationen zur Präzision einer Studie berücksichtigen, um Inkongruenzen (Bezgin et al., 2009) und Unterschiede der Genauigkeit von dokumentierten Tracerverteilungen zu berücksichtigen und schließlich eine Normierung des Konnektoms mittels *objektiver relationaler Transformation* durchzuführen (Stephan et al., 2000; Bezgin et al., 2009).

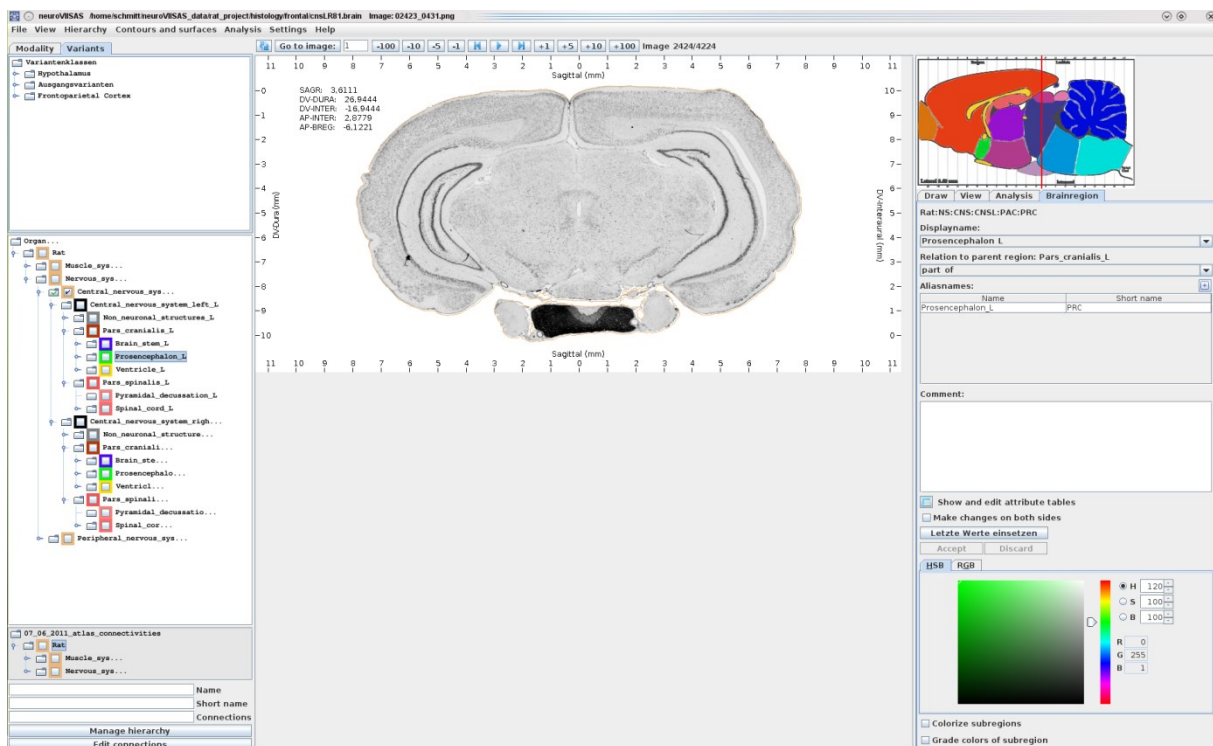


Abbildung 8: Das linke mittlere Teilfenster zeigt die Hierarchie des ZNS auf einer sehr niedrigauflösten makroskopischen Ebene. Hier werden die Gliederungen von Kerngebieten vorgenommen. Jedes Gebiet (Knoten) wird mit einem Langnamen und einer Abkürzung in der rechts stehenden Tabelle eindeutig bestimmt. In dem mittleren Fenster wird die Modalität angezeigt, auf welche sich die Neuroontologie bezieht.

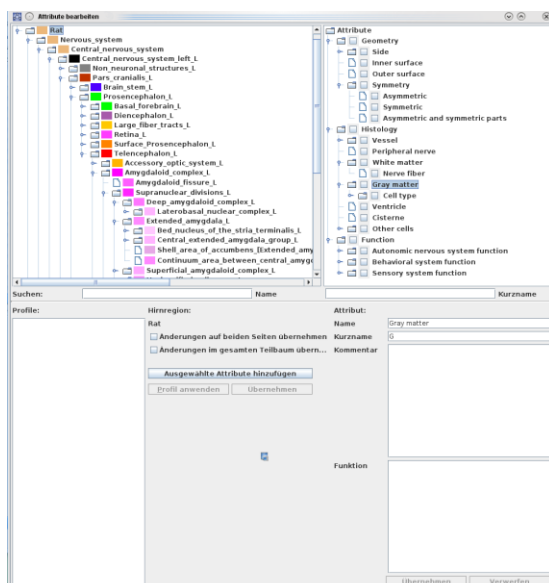


Abbildung 9: Attribute von Knoten sind ebenfalls in einer Hierarchie, der Attributhierarchie, gegliedert. Von diesem Dialog aus, lassen sich einzelne Gebiete oder ganze Gruppen von Gebieten bestimmte Attribute zuordnen.

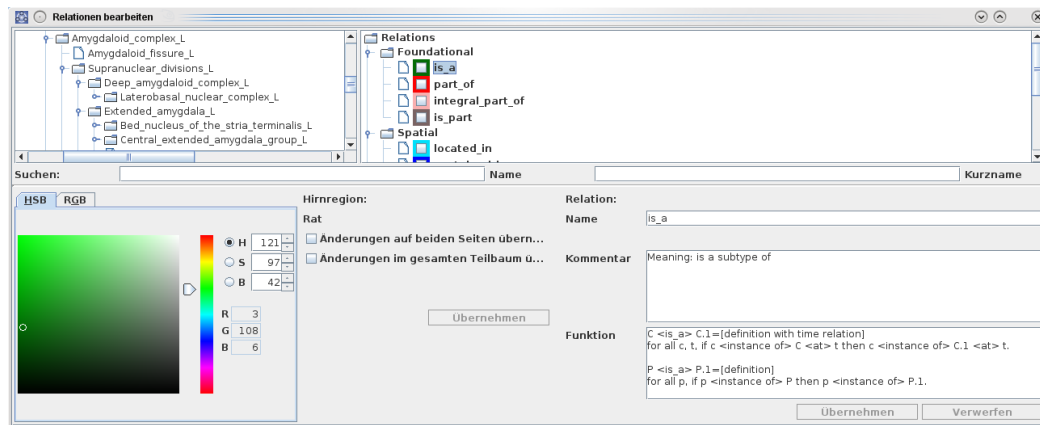


Abbildung 10: Die Relationen von Knoten zu ihren direkt übergeordneten Knoten (Vaterknoten) lassen sich mit diesem Dialog zuweisen. Die Relationen sind in einem Relationenbaum gegliedert, der besonders häufig verwendete Relationen der topographischen Neuroanatomie enthält.

2.3 Literatursauswertung

Zunächst wurden die Artikel dahingehend geprüft, ob überhaupt Tract Tracing Substanzen in das ZNS von normalen adulten Ratten injiziert wurden. Geschlechtsunterschiede und bestimmte Zuchtlinien wurden, wie in anderen Konnektomstudien üblich, nicht dokumentiert. Falls es sich um Studien zu Konnektivitäten im sich entwickelnden Gehirn handelte, wurden nur die Verbindungen von den erwachsenen Tieren berücksichtigt. Wie bereits vorher erwähnt, wurden Viral-Tracing- und Degenerations-Studien nicht ausgewertet.

Die verwendeten Tract-Tracing-Substanzen werden meist in den „Material and Methods“ von den Autoren unterschiedlich genau dokumentiert und bei der Auswertung berücksichtigt. Eine tabellarische Übersicht (Tab. 2) befindet sich im Tabellenanhang.

Die meisten Autoren beschreiben die Verbindungen zwischen den Kerngebieten und Untergebieten im Results-Abschnitt der Publikation verbal oder tabellarisch. Diese konnektionalen Daten wurden herausgelesen, markiert und, sofern *Gewichte* von Verbindungen (Dichte von axonalen Endigungen oder Dichte von markierten Perikaryen) (Tab. 4) für die Verbindungen angegeben waren, in der Auswertung berücksichtigt. Im Falle von nicht eindeutigen Gewichtsangaben, wurden bezeichnete Gewichte zu fehlenden Informationen ins Verhältnis gesetzt, wurde z.B. Konnektivität 1 als „moderate dense“ (2.0) bezeichnet und Konnektivität 2 als nur etwas weniger dicht, so erhielt Konnektivität den Wert „1.5“. Anzumerken ist an dieser Stelle, dass es sich in der Mehrzahl der Fälle um Gewichtsangaben handelte. Diese wurden relativ zueinander und ordinalskaliert angegeben. Nur in seltenen Fällen wurde eine konkrete Anzahl von Axonen, ähnlich einer Dichte (Anzahl von Axonen pro Raumeinheit) und damit eine nominalskalierte Eigenschaft gefunden. In solchen Fällen wurden die Zahlen innerhalb des Papers in Relation zueinander gesetzt und auf eine Ordinalskala (Gewicht) bezogen. Die ausgelesenen Daten wurden mit den fotografischen Dokumentationen, sofern diese vorhanden waren, in den Arbeiten verglichen

(interne Validierung). Insofern Konnektivitäten nicht eindeutig im Resultate-Teil beschrieben wurden, wurde mit den Informationen in Einleitung und Diskussion verglichen.

Tabelle 4: Verwendete Gewichte und deren häufig benutzte Bezeichnung.

<i>Gewicht</i>	<i>Terminus</i>
-3	unknown, not known
-2	fibers of passage
-1	not clear
-0.5	exists
0	not present
0.5	very light
1	light / sparse
1.5	light / moderate
2	moderate / dense
2.5	moderate / strong
3	strong
4	very strong

Bei der Auswertung wurde besonderer Wert auf die Nomenklatur des jeweiligen Autors gelegt. Oft wurden Synonyme für Hirngebiete verwendet, die eindeutig der in *neuroVIISAS* genutzten Nomenklatur zuzuordnen waren (z.B. „Medial nucleus of the amygdala“ statt „Medial amygdaloid nucleus“). Andere Autoren benutzten die lateinischen Bezeichnungen, die dann ins Englische übersetzt wiederum ein Äquivalent in *neuroVIISAS* fanden (z.B. „Griseum centrale“ statt „Central gray“). In die Auswertungstabellen, die in Excel erstellt wurden (siehe 2.3.), wurde jeweils die Nomenklatur des Autors ohne Unterstriche und Seitenangabe (rechts oder links in Form von „..._R“ oder „..._L“) übernommen. Der jeweilige Kurzname konnte dann in *neuroVIISAS* nachgeschlagen werden. Für die Tabellen wurde jeweils der erste Kurzname gewählt, da er entweder der gebräuchlichste war oder von de Olmos (2004) genutzt wurde, dessen Arbeit als Grundlage der implementierten Gliederung diente. Zum Teil wiesen die Bezeichnungen eine lange Liste von alternativen Namen und Kurznamen auf, wie z.B.

Central amygdaloid nucleus:

- Alternativbezeichnungen: Central nucleus of the amygdala, Nucleus centralis
- Primäre Abkürzung: Ce
- Alternative Abkürzungen: CeA, CEA, ACe, AmCe, NCE

Die Vielfältigkeit und Variabilität der Angaben sowie Komplexität der Darstellung der Konnektivitätsdaten machte eine manuelle Auswertung der Informationen notwendig, es konnte kein automatisches Textmining Programm (Deleus und Hulle, 2004; Feng et al., 2007; French et al., 2009) angewendet werden.

2.4 Tabellen

Die analysierten Daten wurden in folgende Tabellenstruktur eingetragen, die ursprünglich 1997 von Burns in seiner PhD Thesis veröffentlicht wurde. Als Tabellenprogramm wurde Excel (Microsoft) verwendet.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S
1		S	T		d	IC	Nc	Reference	I	Case	M	A	Soma	Soma Notes	Soma ipsi - c	Terminals	Terminal No	Terminal Ips	T
2	PB (Parabrachial nucleus)	PB	Ce	Central amygdaloid nucleus	-0.5			Yang:1999	HRP				PB		IPSI	Ce		IPSI	r
3	External lateral parabrachial nucleus	PBcDL	Ce	Central amygdaloid nucleus	-0.5			Yang:1999	HRP				PBcDL		IPSI	Ce		IPSI	r
4	Locus coeruleus	LC	Ce	Central amygdaloid nucleus	-0.5			Yang:1999	HRP				LC		IPSI	Ce		IPSI	r

Abbildung 11: Konnektivitätentabelle im Tabellenverarbeitungsprogramm Excel. Die Spalten A und D werden vor dem Import in *neuroVIISAS* entfernt. Die Bedeutung der Spalten ist im Text beschrieben.

Die Spalten der Eingabeschablone (Abbildung 11), in der gleichen Reihenfolge wie in der in *neuroVIISAS* zu importierenden Datei, haben folgende Bedeutungen:

- S: Source: Ursprungsregion einer Konnektivität, die Somata der projizierenden Neuronen enthält. In der Spalte vor Source wurde die vom Autor verwendete Bezeichnung der jeweiligen Region zur eindeutigen Identifizierung eingetragen.
- T: Target: Zielregion einer Konnektivität, die Axonendigungen der projizierenden Neuronen enthält. In auf Target folgenden Spalte wurde analog zu Source die vom Autor verwendete Bezeichnung der jeweiligen Region zur eindeutigen Identifizierung eingetragen.
- d: Weight: Gewicht der Projektion (s. Tab. 4).
- IC: Ipsicontra: Mehr – weniger – Relationen in Hinblick auf Lateralität.
- Nc: nicht definiert.
- Reference: Publikationsschlüssel der bibtex Datei von JabRef.
- I: Tracer. Abkürzung der Tracersubstanz.
- Case: Abbildungsnummer, die die jeweilige Konnektivität dokumentiert.
- M: Animal number: Nummer des Versuchstieres, in welchem eine Konnektivität gefunden wurde.
- λ : Labelling density: Gewicht einer Konnektivität.
- Soma: Eindeutige Abkürzung der Region, die Zellkörper einer Projektion enthält.
- Soma Notes: Freie Kommentare zu der Region, die Zellkörper einer Projektion enthält.
- Soma ipsi – contra: bei ipsilateralen Verbindungen: „IPSI“, bei kontralateralen Verbindungen „CONTRA“.
- Terminals: Eindeutige Abkürzung der Region, die Axonterminale einer Projektion enthält.
- Terminal Notes: Freie Kommentare zu der Region, die Axonterminale einer Projektion enthält.

- Terminals ipsi – contra: bei ipsilateralen Verbindungen: „IPSI“, bei kontralateralen Verbindungen „CONTRA“.
- T: tracer transport: retrograd „r“, anterograd „a“, retrograd und anterograd „a/r“

Die Excel (oder auch OpenOffice) Tabelle wird als strukturierte Text Datei im „*.csv“ Format exportiert. Zwischen den Spalten muss ein Tabulator-Zeichen als Delimiter gesetzt werden und die Zellelemente dürfen nicht besonders abgegrenzt werden (Abbildung 12).

S	T	d	IC	Nc	Reference1	Case	M	?	Soma	Soma Notes	Soma ipsi - contra	Terminals	Terminal Notes	Terminal ipsi - contra	T
PB	Ce	-0.5			Yang:1999	HRP			PB		IPSI	Ce	IPSI	r	
PBaDL	Ce	-0.5			Yang:1999	HRP			PBaDL		IPSI	Ce	IPSI	r	
LC	Ce	-0.5			Yang:1999	HRP			LC		IPSI	Ce	IPSI	r	

Abbildung 12: Die von Excel exportierte strukturierte Textdatei kann nur in dieser Form von *neuroVIISAS* importiert werden.

2.5 Konnektivitätsanalysen

Zur Vorbereitung der Auswertung und Analyse der Konnektivitäten wurde die in *neuroVIISAS* implementierte Gliederung der Amygdala in Form einer ontologischen Variante (Schmitt und Eipert, 2012) umgearbeitet, damit sie der nach de Olmos (2004) entspricht. Die Änderungen waren notwendig, um die Einteilung optimal abbilden und korrekte Aussagen zum Modell nach de Olmos, frei von Überlagerungen durch andere Autoren und Nomenklaturen machen zu können.

Hierfür wurden *Varianten* (de Olmos, Pitkänen) der ursprünglichen Gliederung angelegt. Kerne wurden gelöscht, verschoben und zusammengeführt. Die in *neuroVIISAS* genutzte Gliederung orientiert sich wie vorher erwähnt an der Gliederung nach de Olmos (2004) und Nomenklatur von Paxinos (2007). Auf den Versuch einer Integration von Regionen des Zentralnervensystems in andere, wie sie Kamper in seiner Dissertation (2004) durchführt, wurde weitestgehend verzichtet, da viele Autoren entweder keine oder ungenaue Angaben zur Beziehung ihrer Nomenklatur mit anderen Systemen machen und im Rahmen dieser Arbeit eine sehr fein granuläre Gliederung unter Erhalt der Information von Feingliederungen (z.B. das ventrolaterale Subfield des rostralen Teils der lateralen preoptischen Area (LPOrvl)) angestrebt wurde. Die Einteilung wurde also, wenn eine eindeutige Entsprechung nicht auszumachen war, um Kerngebiete und Unterkerne erweitert. Dies führte auch dazu, dass Kerne, die wahrscheinlich identisch sind, mehrmals mit unterschiedlichen Namen in der Gliederung vorkommen. Auf relativ fein granulären Hierarchieebenen hat die implementierte Gliederung Ungenauigkeiten, die sich, je geringer auflösend man arbeitet, jedoch reduzieren. Ein Problem ergab sich beim Laterobasal nuclear complex, da hier konkurrierende Nomenklaturen mit jeweiligen Konnektivitäten bestanden. Wie Pitkänen (2000) tabellarisch

festhielt, sind der von ihr genannte Basal Nucleus und der Basolateral Nucleus anderer Autoren (z.B. Paxinos und Watson, 2007 und Swanson, 1992) identisch. Ähnliches trifft wahrscheinlich für den Accessory basal nucleus nach Pitkänen und den Basomedial amygdaloid nucleus der anderen Autoren zu (LeDoux, 2007). Da im Verlauf der Literatursauswertung versucht wurde, die vom Autor genutzte Nomenklatur konsistent zu verwenden, verfügen nun beide namentlich konkurrierenden Gebiete über Verbindungen. Um alle Konnektivitäten für ein (wahrscheinlich) identisches Gebiet in der erweiterten Konnektivitätsanalyse zu berücksichtigen, wurden die Attribute und Konnektivitäten des Basal nucleus in den Basolateral Nucleus und die des Accessory basal nucleus in den Basomedial nucleus verschoben. So werden bei eingeklapptem Teilbaum (Teilbäume lassen sich in *neuroVIISAS* erweitern, öffnen bzw. „ausklappen“ oder zusammenfassen, schließen bzw. „einklappen“) deren Konnektivitäten trotzdem beim Vaterknoten (in dem Fall also dem Basolateral und Basomedial nucleus) berücksichtigt.

Durch diese Veränderungen wird die de-Olmos-Gliederung in ihrer Integrität also nicht gestört, sondern um konnektionale Daten erweitert und eine bessere Vergleichbarkeit mit dem Netzwerk, welches aus der Pitkänen-Gliederung generiert wird, gewährleistet.

Im *neuroVIISAS*-Funktionsbereich der *erweiterten Konnektivitätsanalyse* wurde dann der Baum bis auf die de Olmos-Ebene aufgeklappt, Regionen ohne Link, also ohne Verbindung zu anderen Knoten (=isolierte Knoten) wurden entfernt. Zur Darstellung und Auswertung der *intrinsischen Konnektivitäten* (also intraamygdaläre Projektion) wurde der Amygdala-Teilbaum nur der linken Hemisphäre abgebildet. Zur Darstellung von *extrinsischen Input-Konnektivitäten* (Verbindungen von außerhalb der Amygdala in diese hinein, intrinsische Konnektivitäten werden nicht berücksichtigt) wurden die Input-Nachbarn des Teilbaumes Amygdala hinzugefügt. Die Anzahl der Konnektivitäten kann über den Tooltip an der linken Amygdala abgelesen werden (Anzahl der Verknüpfungen in den Teilbaum hinein). Zur Darstellung und Auswertung von *extrinsischen Output-Konnektivitäten* (Verbindungen aus der Amygdala heraus, wiederum ohne Berücksichtigung der intrinsischen Amygdalakonnektivitäten) wurden die Output-Nachbarn des Teilbaumes Amygdala hinzugefügt. Die Anzahl der Konnektivitäten kann wiederum über den Tooltip an der linken Amygdala abgelesen werden (Anzahl der Verknüpfungen aus dem Teilbaum heraus).

2.6 Vergleich von Netzwerken

Zwei Amygdala-Netzwerke wurden verglichen: das auf der Gebietsgliederung von de Olmos (2004) basierte Netzwerk und die Feingliederung unter Berücksichtigung aller Untergebiete, die in Tract-Tracing-Studien zur Amygdala aufgeführt wurden und in die Gebietshierarchie des Ratten-Atlas-Projektes eingearbeitet wurden (HRTT = high resolution tract-tracing-based).

3 Ergebnisse

Für die folgende Auswertung wurde zuerst die Amygdalagliederung von de Olmos (2004) (Low Resolution de Olmos = LRdO) verwendet, weil diese sowohl molekulare, zytoarchitektonische, chemoarchitektonische, konnektionale als auch funktionelle Aspekte (Anordnung der Kerne in funktionelle Gruppen, z.B. *olfactory amygdala*) berücksichtigt. Daher ist diese Gliederung besonders umfassend und kann insbesondere für Netzwerk-Läsionsanalysen (Lewis, 2009) verwendet werden. Entsprechende Berechnungen wären auch für andere Gliederungsversuche möglich. Im Anschluss werden die Ergebnisse für das hochauflösende, Tract-Tracing basierte Amygdala-Netzwerk (HRTT, Abbildung 13) dargestellt. Die meisten Berechnungen werden direkt im Kontext mit den Ergebnissen der Berechnungen und deren direkter Interpretationen im Ergebnisteil und nicht im Methodenteil dieser Arbeit aufgeführt.

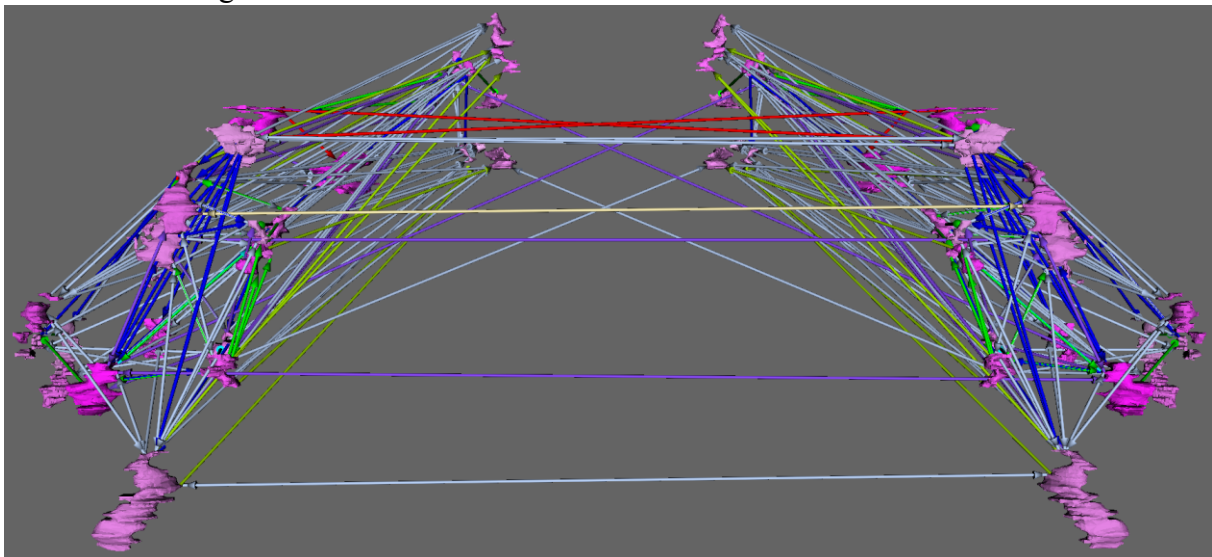


Abbildung 13: Dreidimensionale Darstellung der intrinsischen und kontralateralen Konnektivitäten der linken und rechten Amygdalae (HRTT) in einer vertikalen und horizontalen Expansionsansicht. Die farbkodierten Verbindungen stellen die semiquantitativen Projektionsdichten dar (Farbcode: Abbildung 17). Ansicht von unten.

3.1 Ausgewertete Publikationen

Im folgenden Abschnitt werden die Anzahl der Publikationen zu den unterschiedlichen Amygdalakonnektivitäten zusammengefasst. Es wird die Gesamtzahl der Publikationen aufgeführt, die eine jeweilige Klasse von Verbindungen (intrinsisch, extrinsischer Input, extrinsischer Output) beschreiben. Bei allen Publikationsanalysen wird jeweils die Amygdala der linken Seite verwendet.

In 57 Publikationen werden insgesamt 1.860 *intrinsische Konnektivitäten* (Verbindungen zwischen amygdalären Kerngebieten) dokumentiert. Die meisten intrinsischen Konnektivitäten, nämlich 839, beschreibt Pitkänen (2000) in ihrer bereits zitierten Übersichtarbeit. De Olmos et al. (2004) erwähnen 315 intrinsische amygdaläre Verbindungen.

Die experimentelle Tract-Tracing-Studie, in der sich die meisten Verbindungen finden stammt von Jolkkonen et al. (2002) mit insgesamt 62 intrinsischen Amygdalakonnektivitäten. Eine sehr große Anzahl von Autoren beschreibt Konnektivitäten, die von anderen Hirnregionen in die Amygdala hinein projizieren. Diese sollen im Folgenden *extrinsischer Input* genannt werden, bei welchen intrinsische Verbindungen nicht berücksichtigt werden. Insgesamt werden in 589 Artikeln 4287 extrinsische Inputs dokumentiert. Canteras et al. (1994) beschreiben in ihrer Tract-Tracing Studie 528 Konnektivitäten, Lakke (1997) in einem Review insgesamt 403 extrinsische Input-Konnektivitäten. Die drittmeisten Konnektivitäten, nämlich 330, werden von Gauriau und Bernard (2002) im Rahmen eines Reviews dokumentiert.

Unter *extrinsischen Outputs* werden Konnektivitäten verstanden, die von der Amygdala in andere Hirngebiete ziehen, ohne Berücksichtigung von intrinsischen Verbindungen innerhalb des Mandelkernes. 3815 solcher Konnektivitäten wurden in 177 Artikeln erläutert. Bei den drei Arbeiten mit den meisten Konnektivitäten handelt es sich um Tract-Tracing-Studien von Krout et al. (2002) (35 extrinsische Outputs), Cameron et al. (1995) und Rizvi et al. (1992) mit jeweils 28 extrinsischen Outputs. Die Übersichtsarbeit mit den meisten Konnektivitäten ist Marani et al. (2008) mit 11 extrinsischen Outputs.

3.2 Amygdala Neuroontologie

Ein neuronales Netzwerk, dessen Komponenten (Gebiete, Verbindungen, Eigenschaften) aus Tract-Tracing-Studien ausgelesen wurden, lässt sich als Graph darstellen. Graphen sind mathematische Präsentationen von verbundenen Elementen (Knoten, Kanten). Unter *Knoten* versteht man die mathematische Abstraktion von Kernen oder Hirnregionen. Die Verbindungen zwischen Knoten, in diesem Fall die Konnektivitäten, werden *Kanten* genannt. Sie sind in dem hier erarbeiteten neuronalen Netzwerk gerichtet und zeigen die Richtung der Informationsübertragung an. Durch Aufrufen der globalen Parameter in der erweiterten Konnektivitätsanalyse lassen sich grundlegende Kenngrößen des Graphen bzw. Netzwerkes darstellen.

Die Amygdala nach der Gliederung von de Olmos (2004) beschreibt 32 Knoten auf 6 Hierarchieebenen. Diese 32 Knoten sind durch 293 Kanten direkt miteinander verbunden. 18 Kerne weisen Selbstbezüglichkeiten auf, d.h. sie projizieren auf sich selbst. 3 Kerne sind isoliert (diese weisen keine intrinsischen Amygdalakonnektivitäten auf). Dabei handelt es sich um den Medial division of the supracapsular division of the bed nucleus of the stria terminalis, das Intramedullary gray und um die Interfascicular Islands. Würde man die Gliederung nach de Olmos (2004) komplett öffnen, bestände die Amygdala aus 272 Unterregionen (bis zur maximale Auflösung bzw. kleinsten Unterteilungen), welche durch 1581 Kanten verbunden sind. Die Verbindungen von Regionen werden in der Verbindungsmatrix (Adjazenzmatrix) dargestellt (siehe 3.3.1).

Für die folgenden Analysen werden Regionen ohne Kanten, also die isolierten Knoten aus der Verbindungsmatrix entfernt. Alle Regionen weisen einen intrinsischen Input auf, wohingegen 4 Regionen ohne intrinsischen Output bleiben. 25 Knoten besitzen sowohl intrinsischen Input als auch Output.

Aus dem Konnektom des gesamten Rattennervensystems wurde in *neuroVIISAS* eine sogenannte *Variante* abgeleitet und in der Projektdatei *deOlmosPitkaenen14_2_12-1.brain* gespeichert, bei der die Amygdala nur noch die Regionen der linken und rechten Hemisphäre beinhaltet, die de Olmos (2004) verwendet hat und deren in der tract-tracing Literatur erwähnten Unterregionen.

Betrachtet man in dieser Variante die extrinsischen Inputs des Amygdala-Teilbaumes, so projizieren 909 Regionen aus ipsilateralen (ohne ipsilaterale Amygdala-Untergebiete) und kontralateralen (mit kontralateralen Amygdala-Untergebieten) Hirnregionen in die linke de Olmos-Variante der Amygdala hinein (diese Zahl ergibt sich aus dem Fenster Input-Nachbarn des Teilbaumes hinzufügen und Anzahl der Knoten).

Dieser Input in den Mandelkern besteht aus insgesamt 4287 Kanten (nur Amygdala-Knoten in der de Olmos-Variante sind dargestellt und in *Extrinsic statistic* ist *Subtree input sum* berechnet worden).

Die Knoten der Gliederungsebene nach de Olmos (2004) selbst erhalten einen Input von 2303 Kanten (de Olmos-Variante mit Knotenauswahldatei *de Olmos Ebenen.xml* mit der in der *Extrinsic statistic* der Wert *Direct input sum* berechnet wurde).

Beim extrinsischen Output des Amygdala-Teilbaumes finden sich 995 Regionen der ipsilateralen (ohne ipsilaterale Amygdala-Untergebiete) und kontralateralen (inklusive kontralateralen Amygdala-Untergebieten) Seite, die von der linken Amygdala Afferenzen erhalten (diese Zahl ergibt sich aus dem Fenster Output-Nachbarn des Teilbaumes hinzufügen und dort der Anzahl der Knoten) und mit ihr durch 3815 Kanten verbunden sind (nur Amygdala-Knoten in der de Olmos-Variante sind dargestellt und in *Extrinsic statistic* ist *Subtree output sum* berechnet worden).

Die Regionen der Gliederungsebene nach de Olmos (2004) haben einen Output von 1736 Verbindungen. Der in der Literatur dokumentierte extrinsische Input in die Amygdala ist also größer als der extrinsische Output.

3.3 Konnektivitätsanalyse

Das Amygdalagebiet mit den meisten intrinsischen Konnektivitäten ist der Basomedial amygdaloid nucleus mit insgesamt 41 Verbindungen zwischen seinem und den Teilbäumen der anderen ausgewählten Knoten (s.a. Kapitel 3.4). Er verfügt über 18 Afferenzen (Input) und 23 Efferenzen. Gleich danach folgt der Central amygdaloid nucleus mit ebenfalls 18 Afferenzen und 22 Efferenzen. Die Region mit den dritthäufigsten Konnektivitäten ist die Amygdalopiriform transition area mit 18 Inputs und 20 Outputs. Gebiete mit weniger als 10

Verbindungen insgesamt sind der Subventricular nucleus (7 Konnektivitäten), der Parastriatal nucleus (lediglich 4 Afferenzen), der Bed nucleus of the anterior commissure (2 Afferenzen), die Lateral supracapsular division of the bed nucleus of the stria terminalis und der Bed nucleus of the commissural component of the stria terminalis (jeweils 1 Afferenz).

Das Gebiet mit den meisten Konnektivitäten (intrinsisch und extrinsisch) ist der Anterior cortical amygdaloid nucleus. Er weist insgesamt 159 Verbindungen auf (78 Inputs, 81 Outputs). Die zweitmeisten Konnektivitäten hat der Central amygdaloid nucleus, medial part (128 Konnektivitäten, 79 Inputs, 49 Outputs), die drittmeisten hat der Medial amygdaloid nucleus, anterodorsal part (65 Konnektivitäten, 27 Inputs, 38 Outputs).

Es bestehen 104 kontralaterale Verbindungen von der linken zur rechten Amygdala.

Der Central amygdaloid nucleus ist der Kern mit den meisten exklusiv extrinsischen Verbindungen in die ipsilaterale (365 Input, 258 Output), kontralaterale (121 Input, 101 Output) und beide Hemisphären (486 Inputs, 359 Outputs). Der Kern mit den zweithäufigsten extrinsischen Inputs ist der Basolateral amygdaloid nucleus (232 von ipsilateral, 43 von kontralateral). Der Kern mit den zweithäufigsten extrinsischen Outputs ist der Medial amygdaloid nucleus (157 nach ipsilateral, 26 nach kontralateral).

3.3.1 Konnektivitätsmatrizen

Für diesen Teilabschnitt wird zur Auswertung die *Adjazenzmatrix* aus der erweiterten Konnektivitätsanalyse von *neuroVIISAS* mit allen Funktionen genutzt. Adjazenzmatrizen oder Verbindungsmatrizen sind Konstrukte aus der Graphentheorie. In ihnen werden n Knoten in einer $n \times n$ -Matrix mit Output-Zeilen und Input-Spalten dargestellt (Abbildung 14). In gerichteten Graphen, wie es das Konnektom durch Angabe der Richtung der Informationsübertragung ist, wird in die Output-Zeile i und die Input-Spalte j eine 1 eingetragen, wenn der Output-Knoten mit dem Input-Knotens verbunden ist, anderenfalls wird eine 0 eingetragen. Die Output-Zeilen bezeichnen in der ausgewählten Matrix jeweils den Ursprung (efferente Region) einer Konnektivität (Source), die Input-Spalten das Ziel (afferente Region) dieser Verbindung (Target) (Abbildung 14). Man kann zwischen zwei Typen von Adjazenzmatrizen unterscheiden. Es gibt die *einfache, binäre Adjazenzmatrix*, bei der Verbindungen zwischen Teilbäumen von Knoten als existent (1) oder nichtexistent (0) beschrieben werden (z.B. auch wenn 100 Konnektivitäten von unterschiedlichen Unterkernen von A zu Unterkernen von B laufen (Teilbäume), so erscheint in der binären Adjazenzmatrix letztendlich nur eine 1 für die Information „Es existieren Verbindungen zwischen A und B“. Die binäre Adjazenzmatrix wird für alle folgenden Analysen bezüglich der globalen und lokalen Parameter verwendet) und die *erweiterte Adjazenzmatrix*, welche die Konnektivitäten zwischen Teilbäumen nicht nur als existent/nichtexistent charakterisiert, sondern ebenfalls die Anzahl der Kanten zwischen den Kernen quantifiziert (Adjazenzmatrix Kantenzahl und Degree statistics).

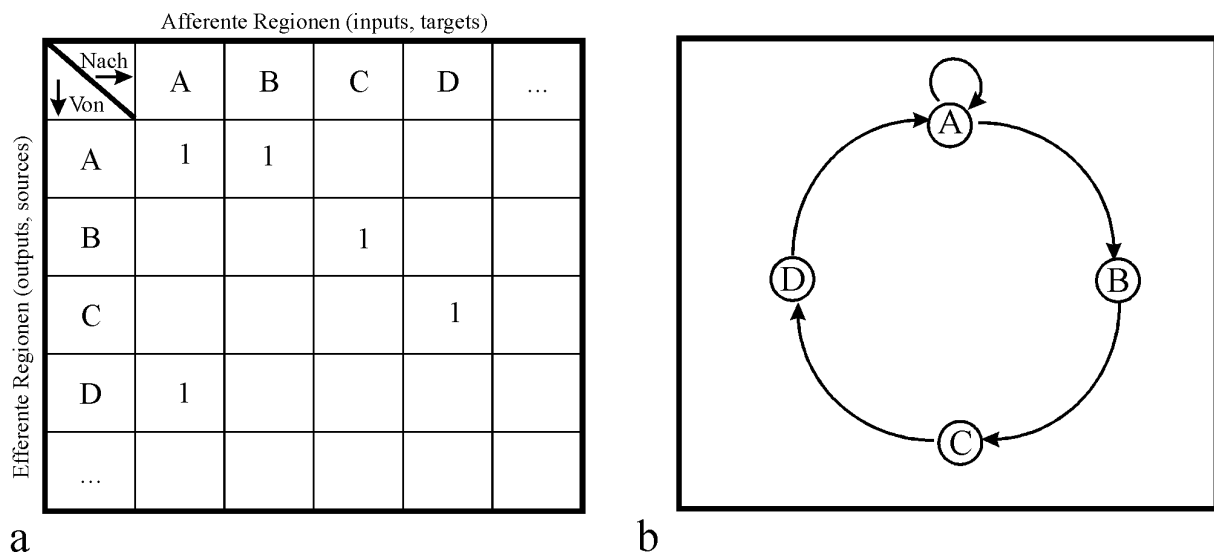


Abbildung 14: **a)** Beispiel für eine Adjazenzmatrix mit n Zeilen und n Spalten. Bei Bestehen einer gerichteten Verbindung von dem Knoten A in Zeile $i=1$ zum Knoten B in Spalte $j=2$ ist der Zahlenwert 1 eingetragen, anderenfalls der Zahlenwert 0 (wird nicht angezeigt). **b)** Zur Verdeutlichung ist die Adjazenzmatrix in eine graphische Darstellung der Knoten mit den jeweiligen Kanten übersetzt worden.

In der binären Adjazenzmatrix werden keine Gewichte, Dichten oder Intensitäten von Verbindungen berücksichtigt, sondern lediglich die Existenz einer Verbindung. Der Zahlenwert „1“ bezeichnet eine dokumentierte Verbindung, Verbindungen die entweder nicht dokumentiert sind oder als explizit nicht-existent gekennzeichnet sind, wird der Wert „0“ zugewiesen (Abbildung 14). Die Adjazenzmatrix kann unter Berücksichtigung zweier verschiedener Hierarchieebenen berechnet werden. Einerseits gibt es die Möglichkeit nur direkte Kanten zwischen den in den Spalten und Zeilen benannten Gebieten (siehe Abbildung 15a) zu berücksichtigen. Diese fungieren dann als *Blätter* und die Konnektivitäten in ihren geschlossenen Teilbäumen werden nicht berücksichtigt. Andererseits kann man auch eine Adjazenzmatrix für Verbindungen zwischen „eingeschlossenen“ Blättern des Teilbaumes *einschließlich und unterhalb* der geöffneten Ebene berechnen (Abbildung 15b: allgemeine, reine Adjazenzmatrix). Die allgemeine Adjazenzmatrix ist dementsprechend dichter (höhere Kantenzahl), da hier viel mehr Gebiete berücksichtigt werden.

Man erkennt in beiden Abbildungen einen Cluster an Verbindungen im oberen linken Quadranten. Hier befinden sich die Verbindungen zwischen den Kernen der superficial nuclear group. Die Unclassified nuclei, welche durch einen eher dünn besiedelten Bereich gekennzeichnet sind, weisen nur wenige Verbindungen untereinander und mit den anderen amygdalären Kernen auf. Am unteren und rechten Rand der Graphik erkennt man die Verbindungen des Laterobasal nuclear complex mit anderen Kernen. Auch er hat zahlreiche Konnektivitäten. Durch Hinzufügen von Kanten zwischen den geschlossenen Teilbäumen wird das Netzwerk dichter. Nun werden nicht mehr 32, sondern alle 272 Unterregionen in die



Abbildung 15: a) Adjazenzmatrix der intrinsischen Konnektivitäten der linken Amygdala, wenn nur direkte Kanten zwischen den benannten Kernen berücksichtigt werden. Weiße Felder kennzeichnen beschriebene Verbindungen, schwarze Felder stehen für nicht-existente oder -dokumentierte Konnektivitäten. b) Adjazenzmatrix der intrinsischen Konnektivitäten der linken Amygdala, wenn auch Verbindungen in den zugeklappten Unterkernen der genannten Kernen berücksichtigt werden. Weiße Felder kennzeichnen beschriebene Verbindungen, schwarze Felder stehen für nicht-existente oder dokumentierte Konnektivitäten. Da die Kernanzahl größer ist, erhöht sich auch die Kantenanzahl.

Konnektivitätsanalyse miteinbezogen, die durch 1581 Kanten miteinander verbunden sind. Diese Kanten werden jedoch nicht einzeln in der Adjazenzmatrix aufgeführt, sondern unter den Kernen subsummiert, bis zu welchen geöffnet wurde – in diesem Fall den Kernen auf der Gliederungsebene, wie sie de Olmos (2004) vorschlägt.

Es besteht ebenfalls die Möglichkeit die *Kantenanzahl* innerhalb einer Adjazenzmatrix (Abbildung 16) zu bestimmen. Hierbei werden nicht nur die Verbindungen zwischen den Kernen der Ebene, auf der sich die de Olmos-Gliederung bewegt, sondern auch von allen zugehörigen Unterregionen berechnet (erweiterte Adjazenzmatrix). Dieses erlaubt eine Bündelung von Informationen und Darstellung im Rahmen einer vereinfachten Matrix. Die Kantenzahl-Matrix ist also identisch mit der binären Adjazenzmatrix, die nur die Werte 0 (= nicht existent) und 1 (= existente Verbindung) enthält und alle Unterblätter berücksichtigt, erweitert sie aber um die Zahl der Konnektivitäten, die unter den genannten Kernen summiert sind. Der Basomedial nucleus weist zwar die meisten intrinsischen Konnektivitäten auf, insofern man die reine Adjazenzmatrix betrachtet (1/0 für Verbindungen zwischen den Teilbäumen, keine Berücksichtigung der Zahl der Verbindungen), quantifiziert man jedoch die Verbindungen zwischen den Teilbäumen, bestehen die meisten Konnektivitäten innerhalb des Medial amygdaloid nucleus (32 intrinsische Konnektivitäten innerhalb des Me-Teilbaumes).

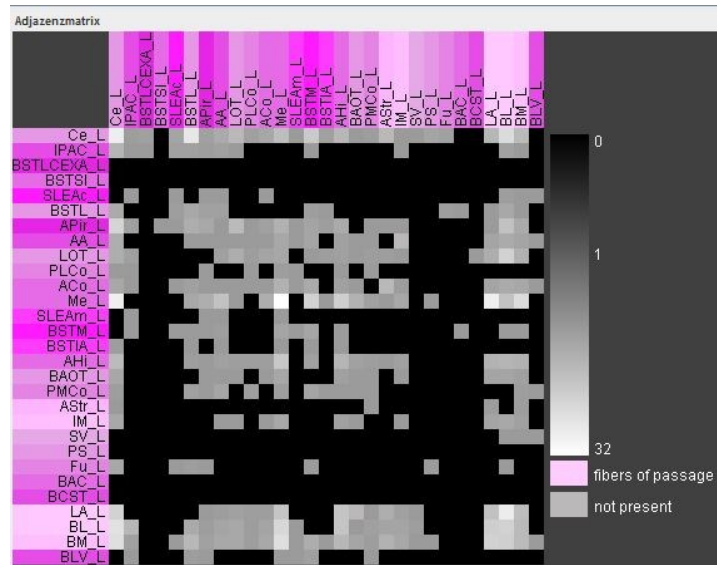


Abbildung 16: Adjazenzmatrix zur Kantenzahl innerhalb der linken Amygdala nach Entfernen der isolierten Knoten. Je mehr Verbindungen zwischen den Unterkernen der genannten Kerngebiete bestehen, umso heller ist der Wert. Es werden maximal 32 Konnektivitäten unterhalb eines größeren Knotens mit anderen Kernen und Unterkernen gefunden.

Im nächsten Schritt wird eine *farbkodierte Adjazenzmatrix* der intrinsischen Konnektivitäten der linken Amygdala erstellt. Hierbei handelt es sich um gerichtete, mit Gewichten versehene Graphen. Jeder Verbindungsstärke (Tab. 4) wird ein Zahlenwert zugewiesen, welcher durch eine Farbe kodiert ist. Verbindungen, die nicht existent sind, werden nicht farbig, sondern durch ein schwarzes Feld dargestellt. Damit ergibt sich für die intrinsischen Konnektivitäten der linken Amygdala das in Abbildung 17 dargestellte Verbindungsmuster.

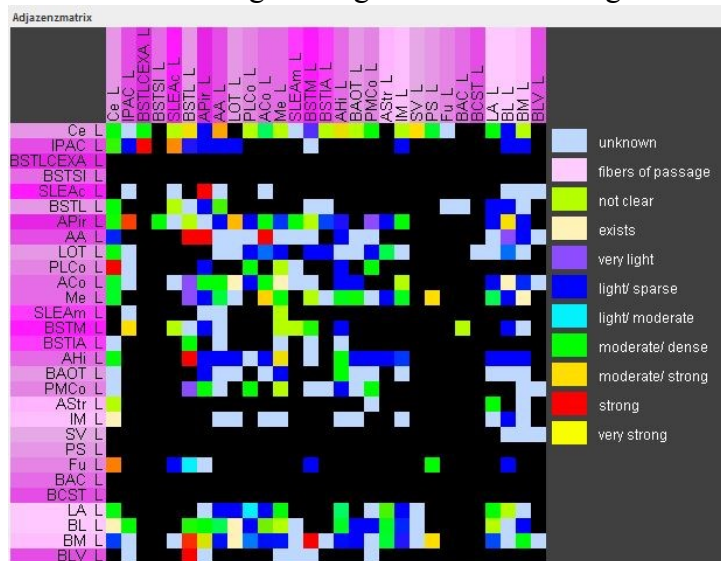


Abbildung 17: Farbkodierte Adjazenzmatrix der intrinsischen Konnektivitäten der linken Amygdala (stärkster Wert). Verbindungen zwischen Kernen, die entweder noch nicht beschrieben wurden oder explizit als nicht existent genannt wurden sind schwarz. Angezeigt wird jeweils nur der stärkste Wert, der in der Literatur für eine umschriebene Konnektivität angegeben wurde.

Dargestellt wird jeweils der stärkste Wert, der von Autoren für eine Verbindung beschrieben wurde. Es ist also möglich, dass eine Konnektivität von einem Autor als *light* beschrieben

wird, von einem anderen aber als *very strong*. In diesem Fall wird in der Matrix nur dieser stärkste Wert dargestellt. Die erweiterte Konnektivitätsanalyse ermöglicht es ebenfalls selektiv bestimmte Dichtewerte von Verbindungen anzeigen zu lassen, alle anderen Konnektivitäten erscheinen dann schwarz (Abbildung 18).

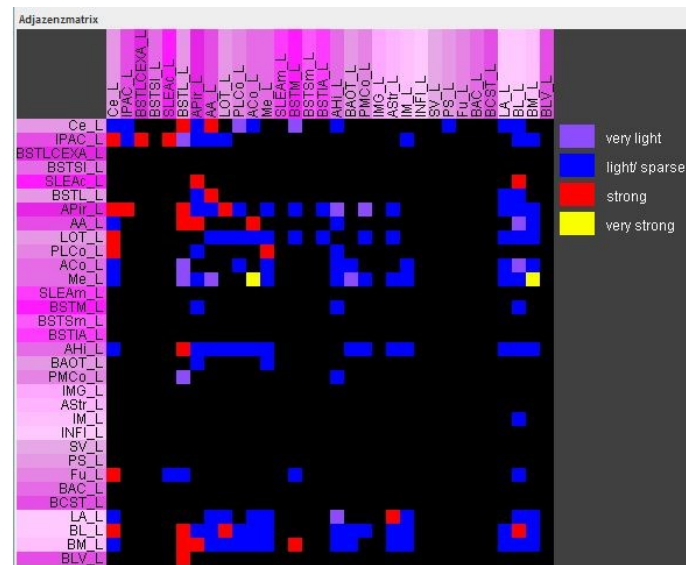


Abbildung 18: Selektive Darstellung der Konnektivitäten mit den Gewicht „very light“ und „light/sparse“, sowie „strong“ und „very strong“ in der linken Amygdala mit Hilfe der farbkodierten Adjazenzmatrix zum stärksten Wert. Dank der Farbgebung kann man relativ leicht die „heißen“ Knoten (entsprechen Verbindungen mit hohem Gewicht) von den „kalten“ Knoten (entsprechen den leichten Verbindungen) abgrenzen. Starke Gewichte sind in den Tracingstudien zur Amygdalakonnektivität eher selten beschrieben.

In dieser Funktion wird also keine Mittelung der Gewichte vorgenommen. Auch wenn eine Vielzahl von Autoren eine Verbindung als z.B. moderate beschreibt, so wird das maximale Verbindungsgewicht für die Darstellung ausgewählt. Beispielhaft soll hier die Verbindung vom Medial amygdaloid nucleus links zum Anterior cortical amygdaloid nucleus links genannt werden. 2 Publikationen vermuten eine Existenz dieser Konnektivität („unknown“ = -3), 3 Autoren beschreiben sie als moderate/dense (2.0), jeweils ein Autor als moderate/strong (2.5) und very strong (4.0). Würde man die positiven Gewichte mitteln, so ergäbe dies 2.5 (= moderate/strong), trotzdem wird die Verbindung in dieser Funktion als very strong dargestellt.

Eine Mittelung von Gewichten kann über die Funktion „Average weight“ (gemitteltes Gewicht, Abbildung 19 und Abbildung 20) durchgeführt werden. Hierfür werden nur direkte Kanten berücksichtigt, das heißt nur zwischen den Knoten bis auf die Gliederungsebene von de Olmos (2004) ohne Berücksichtigung der Unterkerngebiete. Das in den Publikationen angegebene Gewicht wird gemittelt (durch Addition der Dichtewerte und anschließende Division durch die Anzahl an Publikationen) und mit Hilfe von Graustufen visualisiert. Besonders hohe Gewichte Verbindungen (maximal 3.0) sind weiß, umso weniger hoch das mittlere Gewicht ist, umso dunkler wird der Grauwert. Mit Hilfe des Tooltips kann eine

zusätzliche Information angezeigt werden. Im Tooltip wird dann der Ursprung und das Ziel der Verbindung, das mittlere Gewicht, die zugehörige Publikationen, das Gewicht in der jeweiligen Publikation und der Typ der Tracing-Studie (a= anterograd, r= retrograd, a/r= antero- und retrograd) gezeigt.

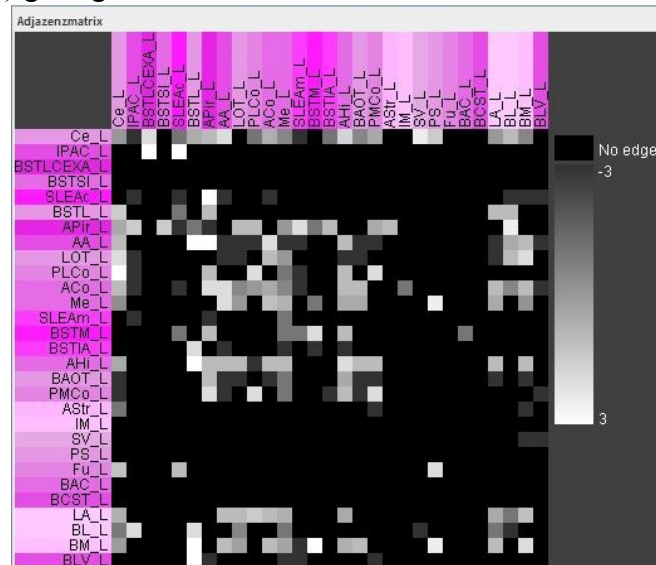


Abbildung 19: Average weight (gemittelttes Gewicht) der intrinsischen Konnektivitäten der linken Amygdala.



Abbildung 20: Average weight der linken und rechten Amygdala. Im oberen linken Quadranten erkennt man die intrinsischen Konnektivitäten der linken Amygdala, im unteren rechten Quadranten die intrinsischen Konnektivitäten der rechten Amygdala. Bei den Verbindungen im rechten oberen und linken unteren Quadranten handelt es sich um kontralaterale Konnektivitäten.

Im nachfolgenden Schritt soll die Streuung der Werte um den Mittelwert (*Standardabweichung*) der beschriebenen Gewichte betrachtet werden. Es werden Werte von 0 bis 2.245 berechnet. Eine Standardabweichung von 0 liegt vor, wenn eine Konnektivität nur von einem Autor beschrieben wurde oder mehr als ein Autor das gleiche Verbindungsgewicht festgelegt hat. Umso mehr Publikationen Informationen zu einer Verbindung beschreiben und je unterschiedlicher die Gewichte dieser Verbindung sind, umso größer ist auch die Standardabweichung, was durch eine hellere Kodierung gekennzeichnet wird. Auch in dieser Matrix ist die Verwendung von Tooltips möglich, in ihnen werden Informationen zu Ursprung und Ziel einer Konnektivität, der Wert der Standardabweichung, die Publikationen, in denen die Verbindung beschrieben wird mit jeweiligem Gewichtswert und Typ der Studie gegeben. Wie man in der Abbildung 21 erkennen kann, haben die Gewichte der meisten Konnektivitäten eine Standardabweichung von 0 (dunkelgrau), da sie nur von jeweils einem Autor beschrieben wurden.

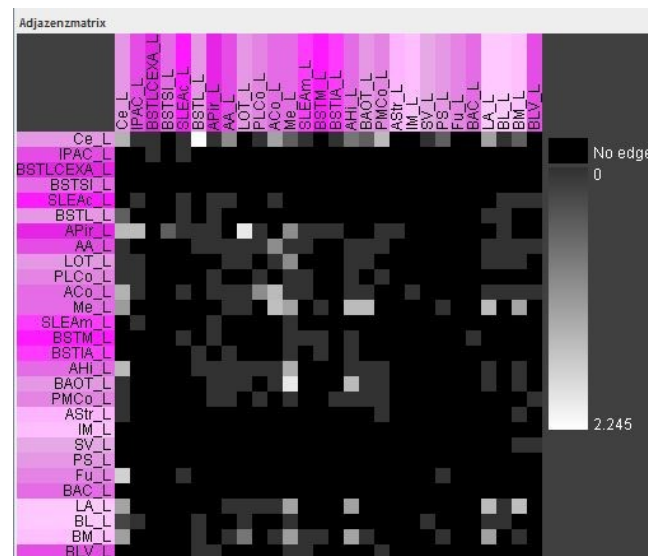


Abbildung 21: Standardabweichung der in den Publikationen angegebenen Gewichte der Konnektivitäten. Helle Werte haben eine hohe Standardabweichung, die dunkelsten Grauwerte entsprechen Verbindungen, die nur in einer Publikation beschrieben wurden (Standardabweichung deshalb 0).

Eine weitere Visualisierungsmöglichkeit für die unterschiedlichen Gewichte einer beschriebenen Konnektivität ist die Funktion „*Discrepancy*“ (Diskrepanz, Abbildung 22). Diese beschreibt die Relation von angegebenen Gewichten zueinander. Die stärkste Diskrepanz (Wert 1, weißes Kästchen) liegt vor, wenn ein und dieselbe Verbindung in einer Publikation als nicht-existent und in einer anderen mit einem positiven Gewicht beschrieben wird. Sollten für eine Verbindung unterschiedliche Gewichte angegeben sein, ihre Existenz wird aber bei allen Publikationen als vorhanden angesehen, so ergeben sich Werte zwischen 0 und 1 für die Diskrepanz (Grauwerte).

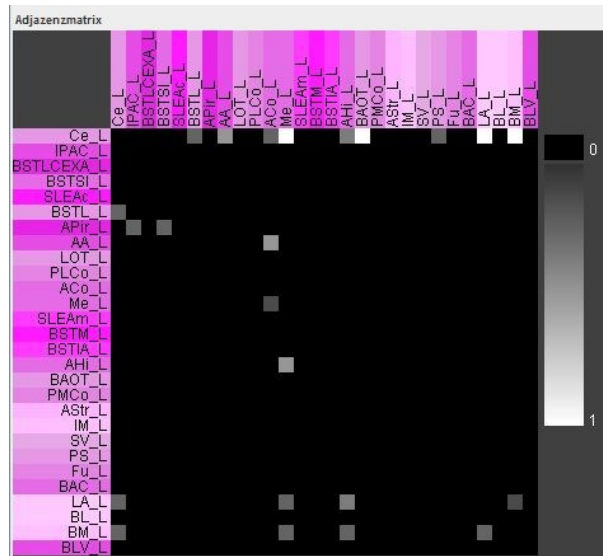


Abbildung 22: Diskrepanz der Gewichtswerte der intrinsischen Konnektivitäten der linken Amygdala. Die größte Diskrepanz ergibt sich, wenn eine Konnektivität in unterschiedlichen Publikationen sowohl als nicht-existent als auch mit einem positiven Gewicht angegeben wird.

In Abbildung 22 erkennt man, dass bei 4 Konnektivitäten einen Diskrepanz von 1 berechnet wurde. Bei allen 4 handelt es sich um Konnektivitäten vom Central amygdaloid nucleus zu anderen Kerngebieten, die von Pitkänen (2000) als nicht existent geschildert wurden.

Eine weitere Auswertungsmöglichkeit der Adjazenzmatrix ist die Analyse des *Tracing Typs* (Abbildung 23). Hierbei werden farbige Konnektivitäten dargestellt, welche in verschiedenen Publikationen entweder durch Versuche mit anterograden Tracern (a), retrograden Tracern (r), einem bidirektionalen Tracer (a/r) erhoben wurden. Unterschiedliche Methoden in verschiedenen Versuchen, die die gleiche Konnektivität beschreiben, erhöhen die Reliabilität der Information, d.h. wenn eine Verbindung durch verschiedene Studien bestätigt wurde, z.B. anterograd (a) und bidirektional (a/r, in der Kombination also a+a/r), steigt die Wahrscheinlichkeit, dass diese Verbindung wirklich existiert.

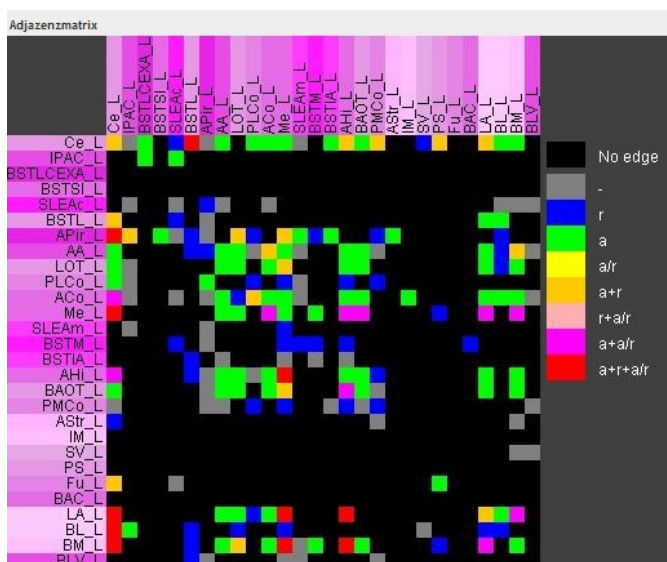


Abbildung 23: Tracing Type der intrinsischen Konnektivitäten der linken Amygdala. Umso mehr Studien mit unterschiedlichen Tracing Typen die Konnektivität bestätigen, desto reliabler ist ihre Existenz.

Somit gilt für eine Verbindung: je kleiner die Diskrepanz, je mehr Artikel die Verbindung beschreiben, je kleiner die Standardabweichung der Gewichte ist und bei Nachweis mittels mehrerer Methoden, desto zuverlässiger ist die Existenz und das Gewicht dieser Konnektivität. Verbindungen, welche eine hohe Reliabilität Bezug auf die vorher genannten Attribute (Tracerkombinationen, Anzahl der Autoren, Diskrepanz und Standardabweichung) haben, sind die zwischen APir und Ce (Tracing vom Typ a+r+a/r, von 6 Autoren beschrieben, keine Diskrepanz, Standardabweichung der beschriebenen Gewichte 1,5), zwischen BL und Ce (ebenfalls Tracing vom Typ a+r+a/r, von 4 Publikationen beschrieben, keine Diskrepanz, Standardabweichung 0,21) und zwischen Me und Ce (Tracing Typ a+r+a/r, in 5 Publikationen beschrieben, keine Diskrepanz, Standardabweichung der beschriebenen Gewichte 1,66). Am wenigsten reliabel scheinen die Verbindungen zwischen Ce und Me, sowie zwischen Ce und BAOT sein. Sie wurden jeweils von 2 Autoren (Prewitt, 1988; Pitkänen, 2000) in lediglich anterograden Tracingstudien beschrieben, von Prewitt jeweils mit einem unklaren Gewicht, von Pitkänen als nicht existent.

Die *Distanzmatrix* (Abbildung 24) enthält die minimale Zahl von Kanten (kürzester Weg) zwischen zwei Knoten. Der Knoten, von dem die Konnektivität ausgeht (Source) findet sich in den Zeilen der Matrix, der Zielknoten (Target) in den Spalten (Abbildung 14). Regionen, die direkt miteinander verbunden sind, sind durch weiße Kästchen gekennzeichnet. Kerne, die nicht direkt miteinander verbunden sind, sondern nur über Zwischenkerne Informationen zueinander schicken können, weisen größere Distanzen auf (dunklere Graustufen). Schwarze Felder finden sich bei den Zeilen-Knoten, die keine Efferenzen aufweisen, wohingegen Afferenzen (Spalten) vorliegen.



Abbildung 24: Distanzmatrix der intrinsischen Konnektivitäten der Amygdala nach der Gliederung von de Olmos (2004). Die Distanz ist die kleinste Anzahl von Kanten, die passiert werden müssen, um von einem Ausgangsknoten zu einem Zielknoten zu gelangen. Je heller die Werte innerhalb der Matrix, umso direkter (kürzer ist die Distanz) sind die Knoten miteinander verbunden.

Aus Abbildung 24 geht hervor, dass die meisten Knoten direkt oder über einen anderen Knoten miteinander verbunden sind. Nur wenige Kerne sind über 3 Kanten miteinander verbunden (die dunkelsten Grauwerte). Zwischen Kernen, die eine große Bedeutung innerhalb der Amygdala haben, liegen eher direkte Kanten vor (z.B. Me → Ce, Ce → BM, APir → AA). Je untergeordneter die Bedeutung entweder der Source oder des Targets, desto größer wird die notwendige Kantenzahl: z.B. BAC weist nur eine direkte Afferenz auf, die restlichen Afferenzen verlaufen über ≥ 1 Umschaltung. Efferenzen hat BAC innerhalb der Amygdala keine. Das gleiche trifft auch für BCST zu.

3.3.2 Funktionelle Kerngruppen und extrinsische Konnektivität

Pitkänen (2000) definiert 4 relativ homogene funktionelle Kerngruppen der Amygdala 1) Lateral nucleus, 2) Central nucleus, 3) Medial nucleus und 4) Basal nucleus. Zu diesen Kerngruppen wurden Afferenzen und Efferenzen zu funktionellen und strukturellen Gebieten zusammengestellt, um eine Kerngruppen-abhängige funktionelle Gliederung der Amygdala zu erkennen. Mit den in *neuroVIISAS* bestehenden Methoden konnte diese Kategorisierung wiederholt werden, um zu prüfen, ob die extrinsische konnektionale Struktur auch aus den Daten abgeleitet werden kann, die die gesamte tract-tracing Literatur der Amygdala der Ratte berücksichtigt. Die Ergebnisse werden im Folgenden vergleichend beschrieben und basieren auf der Adjazenzmatrix in Abbildung 25a.

Die Efferenzen vom Lateral nucleus zum prefrontalen Kortex (3) und zum medialen temporalen Kortex (1) sowie die Afferenzen zum Lateral nucleus (3) vom Thalamus (190), vom prefrontalen Kortex (2), vom medialen temporalen Kortex (34) und vom Hypothalamus (18) können alle bestätigt werden. Das deutliche Übergewicht von Afferenzen vor allem von thalamischen Projektionen in den Lateral nucleus spiegelt sich ebenfalls in den Konnektomdaten wieder.

Die Efferenzen vom Central nucleus zu Unterregionen des Basal nucleus of the stria terminalis (79), des Hypothalamus (58), des Mittelhirns (107), der Pons (97), der Medulla oblongata (165) und des cholinergen und aminergen Systems (insbesondere Basal nucleus of Meynert (1)) sind zahlreicher als beim Lateral Nucleus. Die Afferenzen zum Central nucleus vom Thalamus (30), vom sensorischen Regionen (Agranular insular cortex posterior part (9), Parietal cortex ventral area (1), Parietal rhinal cortex (4)), vom prefrontalen Kortex (5), vom medialen temporalen Kortex (9), des Mittelhirns (59), der Pons (104), der Medulla oblongata (80) und vom Hypothalamus (79) können ebenfalls nachvollzogen werden. Efferenzen und Afferenzen weisen einen nicht so starken quantitativen Unterschied auf, wie beim Lateral Nucleus. Besonders stark ausgeprägt sind die Projektionen vom und zum Hirnstamm sowie Hypothalamus.

Die Efferenzen des Medial nucleus zum Olfactory system (10), Basal nucleus of the stria terminalis (45), Hypothalamus (65) und Thalamus (37) können auch mit den Amygdala-Konnektom-Daten bestätigt werden. Die Afferenzen des Medial nucleus nach Pitkänen (2000)

kommen vom prefrontalen Kortex (1), Bed nucleus of the stria terminalis (19) und Hypothalamus (56) und können im Amygdala-Konnektom von *neuroVHSAS* auch gefunden werden.

Die Efferenzen des Basal nucleus zum temporalen Kortex (46), Caudatus Putamen Komplex (61) und prefrontalen Kortex (21) sind genauso nachvollziehbar wie die Afferenzen vom sensorischen Kortex (2), prefrontalen Kortex (17) und temporalen Kortex (14).

Vergleichend liegt also weitgehend eine Übereinstimmung der extrinsischen konnektionalen Struktur nach der funktionellen Gliederung der Amygdala von Pitkänen (2000) und dem Amygdala-Konnektom vor. Werden die Daten jedoch nicht vergleichend, sondern explorativ mit Berücksichtigung der dokumentierten Kantenanzahlen betrachtet (Abbildung 25c-f), ergibt sich ein anderes Bild. Dieses Vorgehen ist deshalb sinnvoll, da einige Verbindungen zwischen Gebieten nur durch relativ wenige Kanten beschrieben werden, was jedoch aus den Ausarbeitungen von Pitkänen (2000) nicht hervorgeht.

Die häufigsten Efferenzen des Lateral nucleus ziehen zum lateralen Kortex (ectorhinaler Kortex (17), perirhinaler Kortex (16)), Allocortex (parahippokampaler Kortex (37), Hippokampus (20), Inselrinde (19)) und basalen Vorderhirn (19). Der Hypothalamus erhält hingegen nur 14 Projektionen und prefrontaler sowie temporaler Kortex erhalten weniger als 10 dokumentierte Verbindungen aus dem Lateral nucleus. Der Thalamus sendet 99 Afferenzen zum Lateral nucleus, aus dem Hirnstamm kommen 40 Projektionen und aus dem temporalen Kortex 34. Der Hippokampus (27), die Inselrinde (25), die parahippokampale Region (24) und der Geniculate body (23) sind weitere Regionen die relativ viele Afferenzen zum Lateral nucleus besitzen.

Der Central nucleus besitzt zahlreiche Efferenzen zur Medulla oblongata (165), Mesenzephalon (107) und zur Pons (97). Aber auch das basale Vorderhirn (35), der Hypothalamus (58) und der Thalamus (30) erhalten noch relativ viele Efferenzen aus dem Central nucleus. Ebenso wie die Efferenzen sind die Afferenzen von der Medulla oblongata (80), Mesenzephalon (59) und von der Pons (104) zum Central nucleus quantitativ besonders stark ausgebildet. Der Hypothalamus (79) und das basale Vorderhirn (38), Thalamus (117), Inselrinde (59) und allokortikale Gebiete (parahippokampale Regionen (20), Hippokampus (27)) senden jedoch ausgeprägte Afferenzen zum Central nucleus während beispielsweise der Bed nucleus of the stria terminalis (29) hier relativ geringe quantitative Bedeutung hat aber von Pitkänen (2000) als wichtige afferente Region herausgearbeitet wurde.

Die drei häufigsten Efferenzen aus dem Teilbaum des Medial nucleus in die Teilbäume des Hypothalamus (83), Basal forebrain (39) und Thalamus (37) ergeben sich nach der Auswahl von Regionen der Hierarchie, die mehr als 9 Kanten in und aus ihren Teilbäumen aufweisen müssen. Die Afferenzen aus dem Hypothalamus (59), Thalamus (43) und basalen Vorderhirn (25) zum Medial nucleus sind häufiger als Afferenzen aus dem Neocortex (23), olfaktorischen System (19), Pons (19), Tegmental area (18) und Hippokampus (18).

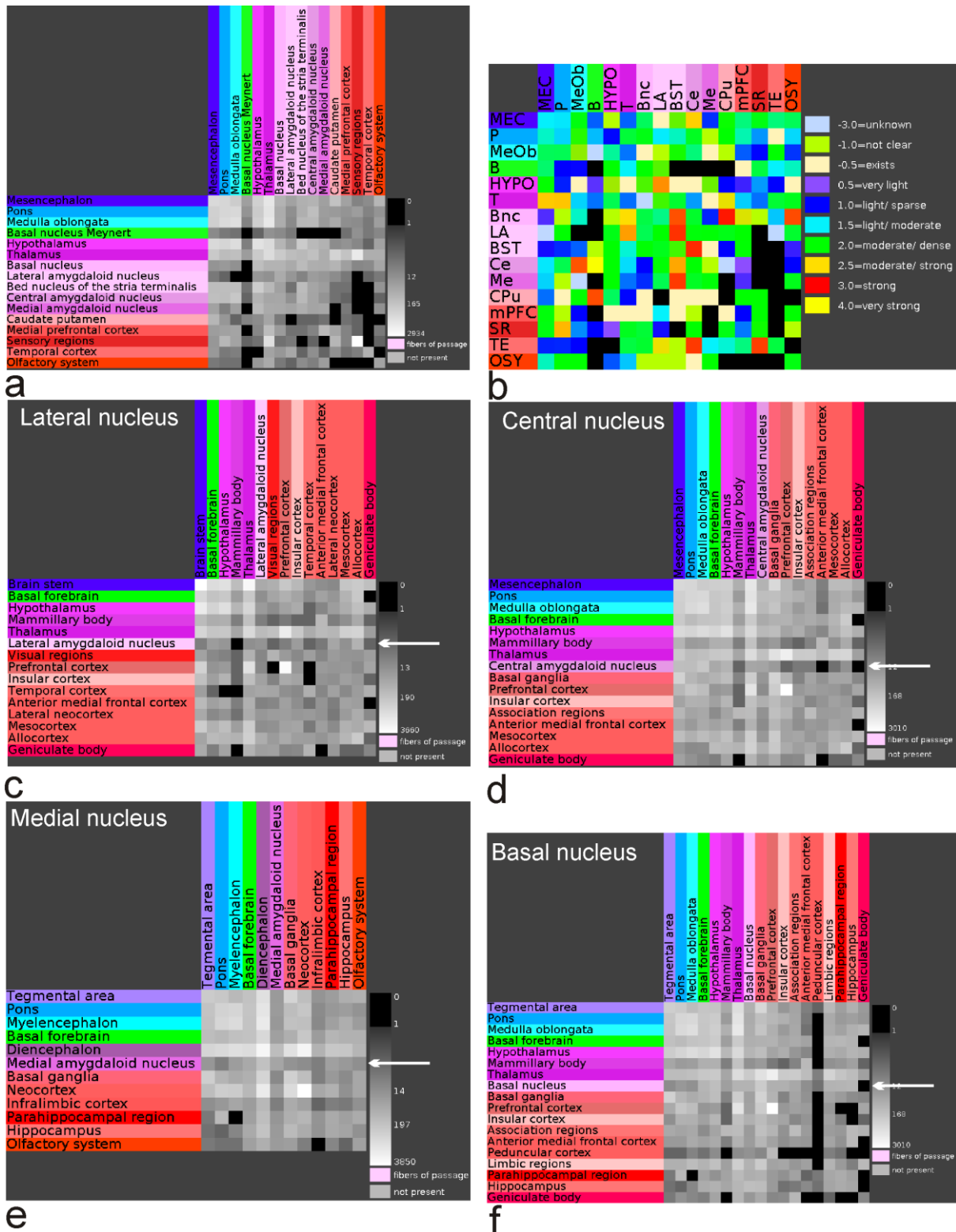


Abbildung 25: a) Auswahl der Regionen mit Verbindungshäufigkeiten in den Teilbäumen, die Pitkänen (2000) als besonders relevant für die afferenten und efferenten Verbindungen der 4 Kerngruppen Lateral nucleus, Central nucleus, Medial nucleus und Basal nucleus betrachtet. b) Verbindungsgewichte der gleichen Gebietsauswahl wie in a). c) Explorative Selektion von Gebieten des Lateral nucleus (Pfeil), die besonders viele afferente und efferente Verbindungen aufweisen. Gebiete und deren Teilbäume mit weniger als 10 Verbindungen wurden entfernt. d) Gleiches Vorgehen wie in c) für den Central nucleus (Pfeil). e) Gleiches Vorgehen wie in c)-d) für den Medial nucleus (Pfeil). f) Gleiches Vorgehen für den Basal nucleus (Pfeil) wie in c)-e).

Die Basalganglien (208), Hypothalamus (103), basales Vorderhirn (67), Thalamus (58), prefrontaler Kortex (51), Inselrinde (50) und kortikale Assoziations-Regionen (27) erhalten die meisten Efferenzen aus dem Basal nucleus. Thalamische und hypothalamische Projektionen vom Basal nucleus werden von Pitkänen (2000) allerdings nicht hervorgehoben, obwohl sie im Amygdala Konnektom besonders umfangreich sind. Die Afferenzen zum Basal nucleus kommen aus dem Thalamus (190), Tegmental area (52), Pons (40), Medulla oblongata (43), basales Vorderhirn (48), Hypothalamus (65), Basalganglien (22), prefrontaler Kortex (25), Inselrinde (51), limbische Regionen (55), parahippokampale Regionen (46) und dem Hippokampus (102).

3.3.3 Globale Konnektivitätsanalyse

In der erweiterten Konnektivitätsanalyse können nach Auswahl von bestimmten Knoten einer Gliederung (Hierarchie), in diesem Fall von de Olmos (2004), die globalen Parameter des Netzwerkes berechnet werden. Diese sind in Tab. 5 wiedergegeben. Die Parameter werden im Folgenden erklärt und für das reale Netzwerk interpretiert.

Tabelle 5: Globale Parameter zur den intrinsischen Konnektivitäten der linken Amygdala nach Entfernung der isolierten Knoten.

<i>Parameter</i>	<i>Reales Netzwerk</i>
Knoten	29
Kanten	293
Selbstbezüglichkeiten	18
Isolierte Knoten	0
Zusammenhangskomponenten	1
Durchschnittliche Valenz	20,207
Heterogenität	0,608
Linienichte	36,084%
Durchschnittliche Pfadlänge	1,61
Durchschnittliche Pfadlänge ohne Selbstbezug	1,25
Zentralität	0,421
Mittlerer Clusterkoeffizient	0,63
Small-worldness	1,794
Modularity	0,136
Scale-Free Eigenschaft	$\Delta=1,5$
	$\gamma=0,11$
	$\alpha=0,06$
Exponential approximation	$\Delta=1,6$
	$\gamma=136,96$
	$\alpha=0,05$

Aus der Tabelle geht hervor, dass die Amygdala nach de Olmos (2004) aus 29 Knoten besteht, die durch 293 Kanten miteinander verbunden sind. 18 dieser Knoten weisen Selbstbezüglichkeiten auf, d.h. sie verfügen über Projektionen auf sich selbst. Im

ursprünglichen Netzwerk findet man 3 isolierte Knoten, die über keine Konnektivitäten oder zumindest noch keine dokumentierten Verbindungen innerhalb der Amygdala verfügen. Diese wurden für die vorliegenden Analysen entfernt.

Eine *Zusammenhangskomponente* gibt an, wie Regionen miteinander verbunden sind (Schmitt und Eipert, 2012). Handelt es sich um ein Netzwerk, bei dem keine Trennung von verschiedenen Populationen vorliegt, ist der Parameter Zusammenhangskomponente = 1 (Abbildung 26), alle Knoten weisen Verbindungen auf, müssen jedoch nicht von allen erreichbar sein (siehe Distanzmatrix). Gibt es mehrere nicht verbundene Netzwerke, so wäre die Zahl > 1. Im Falle der Amygdala ist die Zusammenhangskomponente = 1, es handelt sich um ein zusammenhängendes Netzwerk.

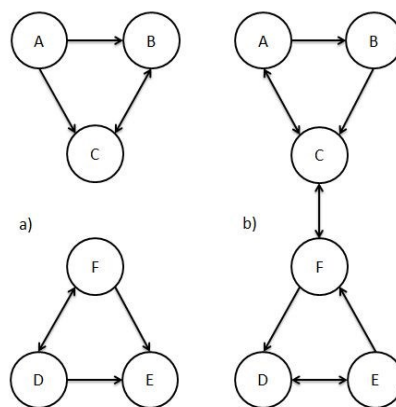


Abbildung 26: Zusammenhangskomponente. **a)** Wenn 2 getrennte Netzwerke existieren, so ist die Zusammenhangskomponente = 2. **b)** Hier liegt ein zusammenhängendes Netzwerk vor. Die Zusammenhangskomponente ist in diesem Fall = 1, so wie es im realen Netzwerk der Amygdala mit der Regionengliederung von de Olmos (2004) auch der Fall ist.

Unter der *Valenz* (Degree, Grad) (Sporns, 2011a) versteht man die Anzahl der Kanten, die an einem Knoten anliegen inklusive Selbstbezüglichkeiten und entspricht im vorliegenden Netzwerk der Anzahl der Konnektivitäten, die ein Kerngebiet hat, unabhängig davon, ob es Inputs oder Outputs sind. Die Werte der einzelnen Knoten werden aufsummiert und die Summe dann durch die Anzahl der Knoten geteilt. Hier ergibt sich ein Wert von 20,2, jeder Kern hat also durchschnittlich 20 Konnektivitäten von und/oder zu anderen Kernen.

Die *Heterogenität* (Estradas Heterogenitäts Index) ist ein Maß für die Variabilität der Kantenanzahl der Knoten eines Netzwerkes (Estrada, 2010). Wenn in einem Netzwerk einige Knoten deutlich mehr Kanten haben als andere, ist die Heterogenität (Irregularität) des Netzwerkes groß. Haben alle Knoten gleichviele Kanten, dann ist die Heterogenität gleich 0 (Estrada, 2010). Die Heterogenität der Amygdala nach der Gliederung von de Olmos (2004) weist eine Heterogenität von 0,608 (60,08%) auf. Die Summe der Kerne mit vielen Konnektivitäten zu Kernen mit nur wenigen oder keinen Konnektivitäten ist also unterschiedlich und mit 60,08% relativ groß.

Betrachtet man die Zahl der Konnektivitäten im realen Netzwerk (= Kantenanzahl im Netzwerk) im Verhältnis zur maximal möglichen Anzahl von Konnektivitäten, die es im

Netzwerk theoretisch geben könnte, so erhält man einen Wert, den man als *Liniendichte* bezeichnet (Rubinov und Sporns, 2010). Er wird als Quotient oder Prozentzahl angegeben und ist im Falle der Amygdala 36% (bzw. 0,36). In der Amygdala sind somit 36% der möglichen Verbindungen realisiert oder beschrieben worden. Wenn die Gliederung von de Olmos nur um eine Ebene reduziert wird, also kleinere Kerngebiete zu größeren zusammengefasst werden, beträgt die Liniendichte bereits 100%.

Die *durchschnittliche Pfadlänge* gibt an, wie viele Konnektivitäten durchschnittlich notwendig wären, um bei den existierenden Verbindungen von einem beliebigen Kern (A) zu einem anderen (B) zu kommen (Sporns, 2011a). Schließt man in die Betrachtungen auch Selbstbezüglichkeiten von Kernen mit ein, so wären es 1,61 Konnektivitäten, um zum Ziel (A oder B) zu gelangen. Schließt man die Selbstbezüglichkeiten aus (durchschnittliche Pfadlänge ohne Selbstbezug), ist der Weg sogar noch kürzer. Es wären 1,25 Konnektivitäten notwendig, um von A nach B zu kommen. Diese Parameter verdeutlichen, dass die Kerne der Amygdala eng miteinander vernetzt sind und (relative) Strecken für die Informationsübertragung kurz sind. Eine weitere Maßzahl zur Beschreibung eines Netzwerkes ist die *Zentralität* (Sporns, 2011a). Diese macht eine Aussage dazu, ob es zentrale Knoten gibt, die besonders viele Verbindungen im Netzwerk besitzen (Abbildung 27). Im Falle der Amygdala wären es also Kerngebiete, die besonders viele Beziehungen zu anderen Kernen aufweisen und deshalb sehr wahrscheinlich von Informationen, die in der Amygdala kursieren, durchflossen werden. Die Werte für die Zentralität können zwischen 0 und 1 liegen. Ein Wert 0 würde auf eine dezentrale Struktur hinweisen, eine 1 zeigt eine sehr starke Zentralität an, bei der alle Knoten mit allen anderen vernetzt wären. In der Amygdala nach der Gliederung von de Olmos (2004) deutet die 0,42 auf eine mittlere Zentralität hin. Es gibt Knoten, die zentral verschaltet sind, jedoch besitzen nicht alle Kerne untereinander Verbindungen.

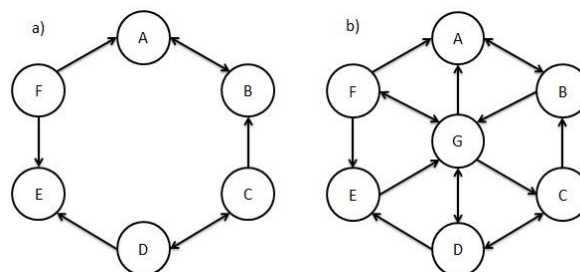


Abbildung 27: Schematische Darstellung zum Parameter Zentralität. **a)** In diesem Netzwerk gibt es keinen Kern, der deutlich mehr Verbindungen zu den anderen Kernen aufweist. Die Zentralität ist niedrig. **b)** Kern G hat eine zentrale Position. Er hat deutlich mehr direkte oder indirekte Verbindungen zu den anderen Kernen, als die Kerne A-F. Die Wahrscheinlichkeit, dass Informationen, die das Netzwerk durchfließen G erreichen, ist also groß. Die Zentralität des Netzwerkes hat einen Wert zwischen 0 und 1. Sie ist <1 , da nicht alle Knoten miteinander vernetzt sind.

Der *Clusterkoeffizient* (Luce und Perry, 1949, Wassermann und Faust, 1994) (C) gibt an, zu welchem Grad die *Nachbarn* (Verbindungspartner) eines Kernes miteinander verbunden sind.

Damit ist der Koeffizient eines Knotens die Zahl der Konnektivitäten seiner Nachbarn bezogen auf die Zahl der möglichen Kanten zwischen ihnen (Abbildung 28). Der Wert wird für jeden einzelnen Kern bestimmt und dann gemittelt. Er kann zwischen 0 und 1 liegen. Ein Clusterkoeffizient von 0 bedeutet, dass die Nachbarn eines Kernes nur mit ihm, aber nicht miteinander verbunden sind. Ein Wert von 1 würde aussagen, dass alle möglichen Verbindungen zwischen den Nachbarn eines Kernes vorhanden sind.

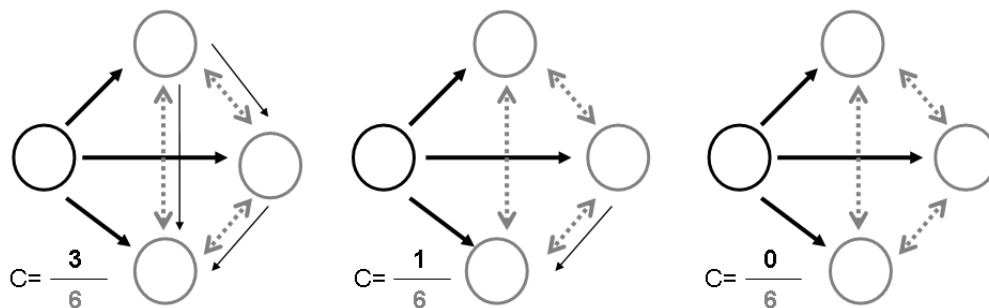


Abbildung 28: Der Clusterkoeffizient für Netzwerke mit gerichteten Kanten kann für das gesamte Netzwerk als Mittelwert und damit als globaler mittlerer Clusterkoeffizient berechnet werden oder für jeden einzelnen Knoten als lokaler Clusterkoeffizient. Hierzu werden die Nachbarn von einem Knoten bestimmt. In den drei Beispielen hat der lokale Knoten eine schwarze Kontur und seine drei Nachbarn sind grau. Die Verbindungen zwischen den Nachbarn sind mit dünnen schwarzen Pfeilen dargestellt und die möglichen Verbindungen (6), die zwischen diesen Nachbarn konstruiert werden könnten, sind mit gestrichelten grauen Pfeilen abgebildet. Das Verhältnis der Anzahl der vorhandenen Verbindungen zu den möglichen Verbindungen entspricht dem Clusterkoeffizienten (C).

Das reale Netzwerk der Amygdala nach der Gliederung von de Olmos (2004) hat einen mittleren Clusterkoeffizienten von 0,63. Damit sind die Verbindungspartner eines Kernes durchschnittlich mehr als halb so stark miteinander verbunden, wie sie es theoretisch sein könnten.

Unter *small-world Netzwerken* (Kleine-Welt-Netzwerk) versteht man eine Klasse von Netzwerken, die sich in ihren Eigenschaften zwischen regulären (gitterartigen Netzwerken) und randomisierten Netzwerken bewegen. Sie zeichnen sich durch hohe lokale und eng verbundene Clusterung einiger Knoten (ähnlich den regulären Netzwerken) und kurze Pfadlängen der Verbindungen (ähnlich den randomisierten Netzwerken) innerhalb dieser Cluster aus (Ozik et al., 2004). Unterschiedliche Cluster sind jedoch nur durch wenige Verbindungen miteinander verbunden (Abbildung 29). 2008 wurde von Humphries und Gurney (2008) eine Maßzahl S für die Eigenschaft der *small-worldness* eingeführt, welche das Verhältnis von lokaler Clusterung (Clusterkoeffizient C) und kurzer Pfad-Länge beschreibt. Small-world Netzwerke haben häufig ein $S > 1$. Das Netzwerk entsprechend der Amygdalagliederung nach de Olmos (2004) weist einen Small-world-Index von 1,763 auf und entspricht damit einem Small-World Netzwerk.

Die *Modularität* (M) ist ein Maß für die Gruppenbildung (Clusterung) innerhalb von Netzwerken (Sporns, 2011a). Gibt es Kerngebiete, die sehr stark untereinander aber nur spärlich mit anderen Clustern verbunden sind, so ist die Modularität hoch.

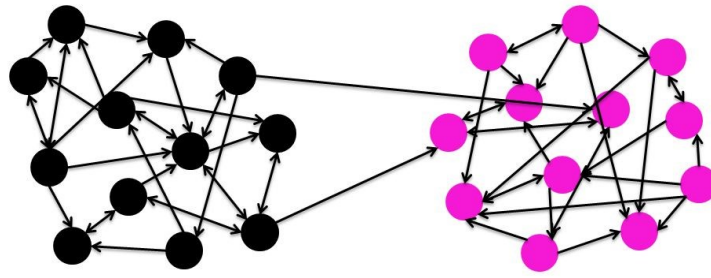


Abbildung 29: Schematische Darstellung zur Small-worldness. Einige wenige Kerne sind durch viele Konnektivitäten mit kurzer Pfadlänge sehr eng miteinander verbunden. Sie bilden ein Cluster. Die Cluster untereinander sind nur spärlich miteinander verbunden. Sie erscheinen als getrennte „kleine Welten“.

Ist die Zahl der Verbindungen zwischen bestimmten Kerngebieten untereinander nicht wesentlich höher als zu anderen Gruppen oder existieren gar mehr inter-Cluster-Verbindungen, so ist die Modularität niedrig. Im realen Netzwerk der Amygdala nach de Olmos (2004) ist die Modularität mit 0,136 niedrig. Es gibt also bei Betrachtung der konnektionalen Daten eher keine Gruppen von Kernen innerhalb des Mandelkerns, die über mehr Verbindungen untereinander als zu anderen potenziellen Gruppen verfügen. Die Modularität lässt sich ebenfalls visualisieren (Abbildung 30). Hier erkennt man, dass zwar Cluster identifiziert wurden, die jedoch untereinander relativ stärker vernetzt sind als innerhalb der Cluster. Die Anzahl der Kanten zwischen den vermeintlichen Gruppen ist relativ hoch, so dass man eher von einer schwachen Modularität sprechen kann. Betrachtet man die Kerne, die mathematisch Cluster bilden sollen, so sind diese Bestandteil mehrerer Gruppen innerhalb der Gliederung nach de Olmos (2004). Die Kerne der Superficial cortical-like nuclear group nach de Olmos finden sich ausschließlich innerhalb des 1. und 3. Clusters in der Abbildung 30, die Kerne der CEXA liegen schwerpunktmäßig innerhalb des 2. und 3. Clusters, die Kerne des Laterobasal nuclear complex sind sowohl auf den 1., als auch den 3. Cluster verteilt und die Kerne der Unclassified cell group auf den 1. und 2. Cluster. Man erkennt im Ansatz also das Netzwerk nach de Olmos wieder (die Kerne sind nicht beliebig auf die Cluster verteilt), rein mathematisch ist die Zuordnung jedoch nicht kongruent mit der nach de Olmos. Die Zusammenordnung der Kerne der Superficial cortical-like nuclear group und des Laterobasal nuclear complex innerhalb des 1. und 3. Clusters lassen auf eine starke Vernetzung dieser beiden Gruppen untereinander schließen, wohingegen die CEXA dichtere Verbindungen zur Gruppe der Unclassified nuclei aufzuweisen scheint.

Skalenfreiheit (Scale-Freeness) ist eine Eigenschaft von Netzwerken, die besagt, dass die meisten Kerne nur wenige Konnektivitäten aufweisen, wohingegen einige wenige als sogenannte Hubs (Naben) fungieren und sehr viele Konnektivitäten haben. Man spricht von Skalenfreiheit, da es keinen Maßstab gibt – es gibt also keine vorhersagbare Anzahl von Verbindungen, die ein Knoten haben könnte, so wie es in einem Zufallsnetzwerk wäre. Dort hat jeder Knoten bei der Verteilung der Kanten Chancengleichheit, jede der Verbindungen, die durch den Zufallsprozess etabliert werden, trifft jeden Knoten mit der gleichen Wahr-

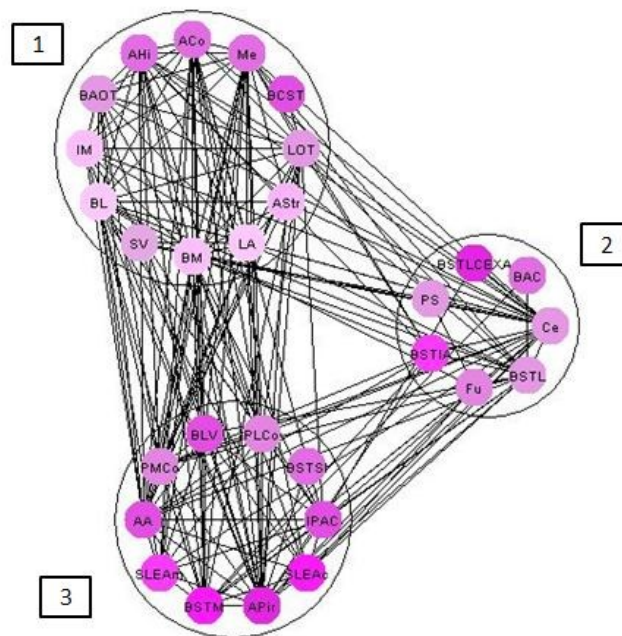


Abbildung 30: Visualisierung einer möglichen Modularität innerhalb der Amygdala nach einer Gliederung nach de Olmos (2004). Zwar gibt es Kerne, die Gruppen formen, in denen sie untereinander stärker vernetzt sind als nach außen, jedoch ist die Anzahl der Verbindungen zwischen den Gruppen ebenfalls sehr hoch. Es liegt also nur eine sehr schwache Modularität innerhalb des Mandelkernes vor.

scheinlichkeit (Barabási und Bonabeau, 2004). Hier wären die Verbindungen relativ gleich verteilt, die relativen Abweichungen werden mit der zunehmenden Zahl der Verbindungen immer größer. Die Verteilung entspräche einer Poisson-Verteilung (Abbildung 31a). Beim skalenfreien Netzwerk folgt die Verteilung der Kanten pro Knoten aber dem Potenzgesetz (power law) – die Wahrscheinlichkeit dafür, dass ein beliebiger Knoten genau k Verbindungen aufweist, ist ungefähr proportional zu $1/k$ (Abbildung 31b).

$$P(k) = \alpha \cdot k^{-\gamma}$$

Die Verteilungskurve eines Potenzgesetzes unterscheidet sich erheblich von der Gauß Normalverteilung. Sie hat kein Maximum bei einer typischen Größe (denn diese hat ein skalenfreies Netzwerk nicht), sondern fällt monoton. Mit zunehmender Größe nimmt die Anzahl der Knoten ab (es gibt viele Knoten mit wenigen Verbindungen und umgekehrt). Je kleiner der Exponent γ ist, desto steiler fällt die Kurve. Stellt man diese Kurve nun doppellogarithmisch dar, so erscheint sie als Gerade (Barabási und Bonabeau, 2004, Abbildung 31c). Die Amygdala nach der Gliederung von de Olmos wurde nun auf Skalenfreiheit getestet.

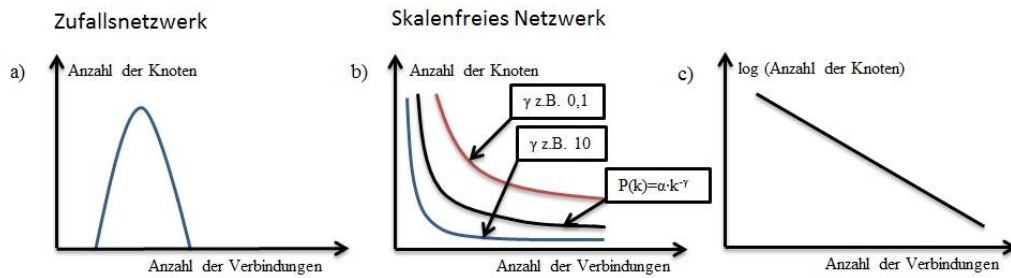


Abbildung 31: a) Poisson-Verteilung der Häufigkeiten von Kanten im Zufallsnetzwerk. Die Teilabbildungen b und c beziehen sich auf ein skalenfreies Netzwerk. b) Exponentielle Verteilung der Häufigkeit von Kanten im skalenfreien Netzwerk. c) Bei logarithmischer Auftragung der Verteilung der Kanten im skalenfreien Netzwerk ergibt sich eine Gerade (modifiziert nach Barabási und Bonabeau (2004)).

Für das intrinsische Amygdalanetzwerk in der de Olmos (2004) Gliederung ergeben sich $\gamma = 0,11$, $\Delta = 1,5$ und $\alpha = 0,06$. γ und α können aus dem Potenzgesetz errechnet werden, Δ beschreibt die Abweichung (Fehler) der realen Verteilung der Kanten von der Kurve der Funktion $P(k) = \alpha \cdot k^{-\gamma}$. Je kleiner Δ und je größer γ , desto skalenfreier ist das Netzwerk. Mit einem kleinen Δ von 1,5 weist das amygdaläre Netzwerk also zum Teil Eigenschaften eines skalenfreien Netzwerkes auf, der niedrige γ -Wert spricht jedoch gegen eine Skalenfreiheit. Besonders deutlich erkennt man dies in der Visualisierung der Netzwerkparameter, die für eine Skalenfreiheit sprechen würden (Abbildung 32). Würde man eine Kurve durch die Balken in der Abbildung 32 legen, so hätte diese keine Ähnlichkeit mit dem Verlauf der Potenzfunktion. Zwar haben viele Knoten, u.a. die der supranukleären Kerngruppe der Unclassified nuclei nur wenige Konnektivitäten und einige wenige Knoten wie z.B. der Central amygdaloid nucleus, der Medial amygdaloid nucleus oder der Basomedial amygdaloid nucleus fungieren als Hubs (Naben), jedoch liegt das Verhältnis eher bei den gut vernetzten Knoten und spricht daher gegen eine eindeutige Scale-Free-Eigenschaft, es handelt sich also um ein skalierbares Netzwerk.

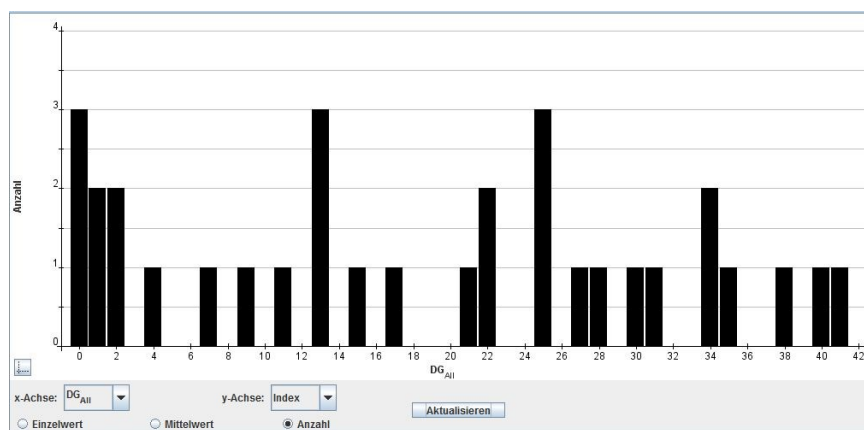


Abbildung 32: Diagramm der Kantenverteilung des intrinsischen Netzwerkes der Amygdala nach der Gliederung von de Olmos (2004). Auf dieser Gliederungsebene ist keine Skalenfreiheit zu erkennen. Läge man eine Kurve durch die Balken ergäbe sich keine Ähnlichkeit zur Potenzfunktion.

Auch die Werte der exponentiellen Approximation kennzeichnen die Skalenfreiheit eines Netzwerkes. Sie werden nach der Formel

$$P(k) = \alpha \cdot e^{-k/\gamma}$$

berechnet. (Barabási und Bonabeau, 2004). Die Parameter α und γ können aus der Formel abgeleitet werden, Δ beschreibt wiederum die Abweichung der Ergebnisse der Kantenverteilung einer 100mal durchgeführten Randomisierung von der Kurve der Funktion $P(k) = \alpha \cdot e^{-k/\gamma}$. Mit einem kleinen Δ aber auch relativ kleinem γ ist das intrinsische Netzwerk der Amygdala nach der Gliederung von de Olmos (2004) nicht skalenfrei.

Zusammenfassend lässt sich also feststellen, dass es sich bei der Amygdala nach der Gliederung von de Olmos (2004) um ein kompaktes Netzwerk mit einer relativ hohen Anzahl von Kanten handelt. Die Kerne sind eng miteinander verbunden, was sich in der geringen Distanz und kurzen Pfadlänge widerspiegelt. Das Netzwerk weist eine mittlere Heterogenität bei einem Clusterkoeffizienten von 0,63 auf. Es zeigen sich im Ansatz Charakteristika eines Small-World-Netzwerkes, bei der geringen Kennzahl ist keine Skalenfreiheit nachzuweisen.

3.3.4 Vergleich mit zufälligen Netzwerken

Dieser Abschnitt soll verdeutlichen, dass das Netzwerk der Amygdala nach der Gliederung von de Olmos zwar Charakteristika mit bestimmten Typen von randomisierten Netzwerken teilt, das biologische Netz jedoch nicht einem vollkommen zufälligen Netzwerk entspricht.

Unter einem Zufallsnetzwerk oder randomisierten Netzwerk versteht man ein mathematisches Konstrukt, bei dem eine festgelegte Zahl von Knoten mit Kanten nach bestimmten Regeln verbunden wird (Sporns, 2011a). *neuroVIISAS* bietet die Möglichkeit, das reale Netzwerk der Amygdala nach einer Gliederung von de Olmos (2004) mit verschiedenen randomisierten Netzwerktypen zu vergleichen. Die Randomisierung wurde für jedes dieser Zufallsnetzwerke jeweils 1000mal durchgeführt und die Ergebnisse dann gemittelt (Abbildung 33). So wurde die Wahrscheinlichkeit für Abweichungen von dem randomisierten Netzwerk herabgesetzt und die Treffsicherheit der Ergebnisse (globale Parameter) erhöht. Verglichen wurde mit Zufallsnetzwerken nach Erdős-Renyi, Watts-Strogatz, Barabási-Albert, Eipert-SF (ein Zufallsnetzwerk, das im Rahmen vom Projekt *neuroVIISAS* von Herrn Dipl.-math. Peter Eipert entwickelt wurde), modified-OHO (eine gerichtete OHO-Netzwerk-Randomisierung; Ozik et al., 2004) und dem Rewiring-Modell. Im Folgenden wird das Netzwerk mit der höchsten Ähnlichkeit zum realen Amygdala-Netzwerk, das Eipert-Modell und das zum realen Netzwerk Unähnlichste verglichen. Als Vergleichsparameter wurden die Werte des Clusterkoeffizienten, der durchschnittlichen Pfadlänge, der Small-Worldness, die Δ und γ Werte der Scale-Free-Eigenschaften und die Δ und γ Werte der Exponentiellen Approximation genutzt. Außerdem werden die Scale-Free-Eigenschaften beim Vergleich genauer betrachtet.

Globale Parameter									
Randomisierungen	<input checked="" type="checkbox"/> Erdos Renyi	<input checked="" type="checkbox"/> Watts-Strogatz	<input checked="" type="checkbox"/> Barabasi-Albert	<input checked="" type="checkbox"/> Eipert SF	<input checked="" type="checkbox"/> modified OHO	<input checked="" type="checkbox"/> Rewiring			
Anzahl	1000	1000	1000	1000	1000	1000			
Parameter	0.2	β	0.2	β	1.0	β			
Name	Reales Netzwerk	Erdos Renyi	Watts-Strogatz	Barabasi-Albert	Eipert SF	modified OHO	Rewiring		
Knoten:	29	29	29	29	29	29	29		
Kanten:	293	293	293	293	293	293	293		
Selbstbeziehungen:	18	18	18	18	18	18	18		
Isolierte Knoten:	0	0	0	0.22	0.47	0	0		
Zusammenhangskomponenten:	1	1	1	1	1	1	1		
Durchschnittliche Valenz:	20.207	20.207	20.207	20.207	20.207	20.207	20.207		
Heterogenität:	0.608	0.17	0.075	0.445	0.515	0.23	0.608		
Linienichte	36.084%	36.084%	36.084%	36.084%	36.084%	36.084%	36.084%		
Durchmesser:	3	3	3	3.27	3.43	3	3.03		
Durchschnittliche Pfadlänge:	1.61	1.653	1.712	1.663	1.679	1.661	1.604		
Durchschnittliche Pfadlänge - Selbstbezug:	1.25	1.386	1.379	1.383	1.406	1.381	1.272		
Zentralität:	0.421	0.192	0.118	0.391	0.364	0.279	0.416		
Mittlerer Clusterkoeffizient:	0.63	0.361	0.482	0.468	0.525	0.403	0.621		
Small-worldness	1.794	1	1.291	1.289	1.461	1.113	1.775		
Modularity	0.136	0.151	0.31	0.144	0.133	0.177	0.108		
Transitivity	0.405	0.133	0.344	0.254	0.321	0.159	0.364		
Global Efficiency	0.589	0.678	0.668	0.655	0.639	0.677	0.589		
Local Efficiency	0.382	0.332	0.354	0.352	0.362	0.344	0.38		
Directed assortativity coefficient	-0.236	-0.032	-0.006	-0.193	-0.166	-0.041	-0.296		
Scale-Free Eigenschaft:	$\Delta=1.5$ $\gamma=0.11$ $\alpha=0.06$	$\Delta=4.3$ $\gamma=-0.78$ $\alpha=0.01$	$\Delta=10.8$ $\gamma=-2.11$ $\alpha=0$	$\Delta=1.5$ $\gamma=-0.07$ $\alpha=0.03$	$\Delta=2$ $\gamma=0.03$ $\alpha=0.05$	$\Delta=2.4$ $\gamma=0.39$ $\alpha=0.21$	$\Delta=1.5$ $\gamma=0.11$ $\alpha=0.06$		
Exponential approximation:	$\Delta=1.6$ $\gamma=136.96$ $\alpha=0.05$	$\Delta=4.4$ $\gamma=-32.37$ $\alpha=0.04$	$\Delta=10.8$ $\gamma=-10.98$ $\alpha=0.01$	$\Delta=1.5$ $\gamma=-515.23$ $\alpha=0.04$	$\Delta=2$ $\gamma=116.46$ $\alpha=0.06$	$\Delta=2.4$ $\gamma=43.77$ $\alpha=0.1$	$\Delta=1.6$ $\gamma=136.96$ $\alpha=0.05$		

Abbildung 33: Tabellarische Übersicht der globalen Parameter des realen Netzwerkes der Amygdala nach de Olmos (2004) im Vergleich zu den Zufallsnetzwerken (jeweils 1000 Randomisierungen).

Das Zufallsnetzwerk, das die größte Ähnlichkeit mit dem realen Netzwerk der Amygdala nach der Gliederung von de Olmos (2004) aufweist, ist das Rewiring-Modell. Das Prinzip dieses Zufallsnetzwerkes ist, dass ein vorgegebenes Netzwerk (in diesem Fall das der Amygdala) mit einer definierten Zahl von Knoten und Kanten neu verbunden wird, in dem alle Kanten mit anderen Knoten verbunden werden und sich so das Ziel dieser Kanten ändert (Evans, 2007; Evans and Plato, 2007). Das Modell weist sehr ähnliche Werte für die mittlere Pfadlänge, den mittleren Clusterkoeffizienten, die Small-Worldness und den Parametern der Scale-Free-Eigenschaften und Exponentiellen Approximation auf. Beide Netzwerke, das Rewiring Modell und das reale Netzwerk der Amygdala nach de Olmos (2004) sind also eng vernetzte Graphen, bei denen die Nachbarn eines Kernes ebenfalls eng miteinander verbunden sind und die eher keine skalenfreien Eigenschaften aufweisen. Die Vergleichsmöglichkeit mit dem Rewiring-Modell ist jedoch begrenzt, da es ja von der Amygdala ausgeht und daher nicht vollkommen zufällig ist.

Ein wirkliches Zufallsnetzwerk, welches ebenfalls große Ähnlichkeiten mit dem intrinsischen Netzwerk der Amygdala nach der Gliederung von de Olmos (2004) aufweist, ist das randomisierte Netzwerk nach Peter Eipert. Dieses beruht auf den Grundprinzipien des randomisierten Netzwerkes nach Barabási-Albert. Bei Barabási-Albert wird von einer Grundmenge von Knoten ausgegangen. Schrittweise werden dann neue Knoten hinzugefügt, welche mit den vorhandenen vernetzt werden. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Knoten eine neue Verbindung bekommt ist dabei proportional zur bereits vorhandenen Zahl seiner Konnektivitäten (die verbindungsreichen Knoten werden immer reicher). Damit ist dieses Netzwerk per se immer skalenfrei. Ein Nachteil ist, dass nicht jeder Knoten in diesem Netzwerk notwendigerweise verbunden sein muss. Bei der Modifikation nach Eipert ist die Soll-Kantenzahl vor Beginn der Simulation festgelegt (und ist gleich der Kantenzahl im realen Netzwerk). Kanten werden dann auf Grundknoten verteilt. Jeder Knoten bekommt einen festgelegten β -Wert, welcher Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit hat, eine Kante zu bekommen. Anfangs ist dieser β -Wert für alle Knoten 1, im Verlauf wird zu ihm die Anzahl

der Kanten an dem Knoten addiert. So ist die Wahrscheinlichkeit für eine neue Kante bestimmt durch das Verhältnis vom β -Wert eines Knotens zum β aller Knoten zusammen. Je größer das β , desto kleiner ist der Einfluss der bereits bestehenden Kanten auf den Verteilungsprozess. Das randomisierte Netzwerk nach Eipert ist somit bei einer Knoten- und Kantenzahl, die groß genug ist, ebenfalls skalenfrei, und wird umso skalenfreier, je kleiner der β -Wert vor der Randomisierung gewählt wird. Das Modell nach Eipert ist dem realen Netzwerk der intrinsischen Amygdala nach der Gliederung von de Olmos (2004) in den Parametern durchschnittliche Pfadlänge, sowie den Werten der Scale-Free-Eigenschaften (bei der Größe des vorgegeben Netzwerkes ist das Eipert-Modell nicht skalenfrei, Abbildung 34) und der Exponentiellen Approximation sehr ähnlich, jedoch weist das Rewiring-Modell die stärkste Ähnlichkeit zum realen Netzwerk der Amygdala nach de Olmos (2004) auf.

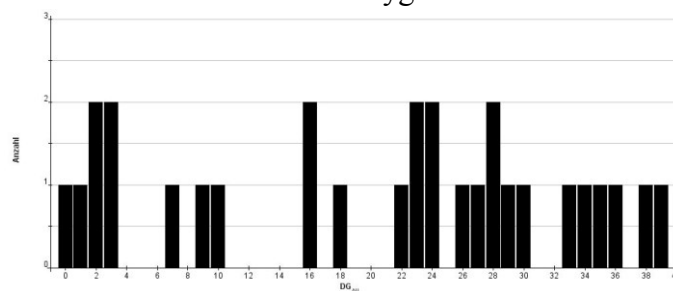


Abbildung 34: Diagramm zur Skalenfreiheit des Eipert-Zufallsnetzwerkes bei einer identischen Knoten- und Kantenzahl wie beim realen intrinsischen Netzwerk der Amygdala nach de Olmos (2004). Es liegt bei der vorgegebenen Knoten- und Kantenzahl keine Skalenfreiheit vor.

Das dem realen Netzwerk unähnlichste Zufallsnetzwerk ist das Modell nach Erdős-Renyi (ER). Bei diesem randomisierten Netzwerk wird eine vorgegebene Zahl N von Kanten auf eine definierte Zahl von Knoten (*Vertices*) *vollkommen zufällig* verteilt (die Wahrscheinlichkeit p ist für jede neue Verteilung unabhängig von den vorherigen Verteilungsprozessen). Die Häufigkeit der Konnektivitäten der Kerne folgt der Poisson-Verteilung (Newmann et al., 2002) (Abbildung 35).

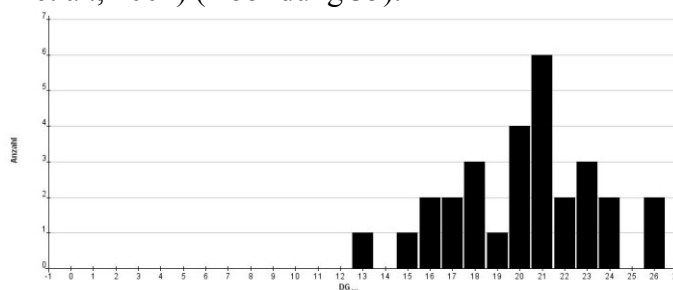


Abbildung 35: Poisson-Verteilung der verteilten Kanten im Zufallsnetzwerk nach Erdős-Renyi (die Zahl der Kanten und Knoten entspricht dem intrinsischen Amygdalanetzwerk nach de Olmos (2004)).

Während es sich beim Erdős-Renyi Netzwerk um ein sehr homogenes Netzwerk handelt, das weder Charakteristika einer Skalenfreiheit noch einer Small-Worldness aufweist, ist das reale Netzwerk der Amygdala nach der Gliederung von de Olmos (2004) heterogen und dichter als ER, was u.a. bei der Betrachtung des mittleren Clusterkoeffizienten deutlich wird. Dieser ist

im ER-Modell nur ungefähr halb so groß (0,361) wie vom realen Netzwerk. Im Vergleich mit anderen randomisierten Netzwerken ist das ER Modell am unähnlichsten zum realen Amygdala-Netzwerk nach de Olmos (2004).

3.3.5 Lokale Konnektivitätsanalyse

In der erweiterten Konnektivitätsanalyse können nach Auswahl von bestimmten Knoten einer Gliederung (Hierarchie), in diesem Fall von de Olmos (2004), neben den globalen ebenfalls die lokalen Parameter des Netzwerkes (Tab. 6) berechnet werden. *neuroVIISAS* ermöglicht den Vergleich anhand von 28 verschiedenen Parametern, von denen viele hauptsächlich als Rechengrundlage für weitere Analysen (z.B. Principal component analysis) verwendet werden. Im Rahmen dieser Arbeit sollen daher einige ausgewählt werden, welche die Bedeutung von Knoten innerhalb des Netzwerkes beschreiben.

„ DG_{ALL} “ beschreibt die allgemeine Verbindungscharakteristik eines Kerngebietes und fasst den Input (DG_{IN}) und Output (DG_{OUT}) innerhalb des intrinsischen Netzwerkes summarisch zusammen. Der Kern mit der größten Anzahl an intrinsischen Verbindungen ist der Basomedial amygdaloid nucleus. Er verfügt sowohl über die meisten Inputs innerhalb der Amygdala (18 Verbindungen), als auch über die meisten Outputs (23 Verbindungen). Damit ist er innerhalb des Mandelkerns der am stärksten verbundene Kern und scheint eine zentrale Rolle für die intrinsische Informationsverarbeitung einzunehmen. Der Kern mit den zweithäufigsten intrinsischen Verbindungen ist der Central amygdaloid nucleus. Er verfügt über 18 Inputs und 22 Outputs (insgesamt also 40 Konnektivitäten). Die Region mit den dritthäufigsten intrinsischen Konnektivitäten ist die Amygdalopiriform transition area. Sie hat insgesamt 38 Verbindungen, davon sind 18 intrinsische Inputs und 20 intrinsische Outputs. Die Kerne mit den meisten Verbindungen würden nach der de Olmos-Einteilung (2004) also innerhalb der Extended Amygdala (Ce), des Laterobasal nuclear complex (BM) und der Superficial cortical-like nuclear group (Olfactory amygdala, APir) liegen. Damit könnte man sie als zentrale Kerne dieser Gruppen verstehen, was noch durch weitere, im Folgenden aufgeführte Parameter unterstrichen wird.

Innerhalb der Amygdala nach einer Gliederung von de Olmos (2004), gibt es ebenfalls Kerne, die nur intrinsischen Input aber keinen intrinsischen Output besitzen. Zu diesen gehören der Parastriatal nucleus (4 intrinsische Inputs), die Lateral division of the bed nucleus of the stria terminalis (BSTLCEXA, welcher in der Gliederung neben BSTL belassen wurde, um dessen Konnektivitäten ebenfalls zu berücksichtigen. Hierbei handelt es sich aber um kein separates Kerngebiet, sondern „BSTLCEXA“ soll die Zugehörigkeit von BSTL zu verschiedenen Oberkernen (BST und CEXA) verdeutlichen. Diese funktionelle Division verfügt über insgesamt 4 intrinsische Inputs), den Bed nucleus of the anterior commissure (2 Inputs), die Lateral supracapsular division of the bed nucleus of the stria terminalis (1 Input) und den Bed nucleus of the commissural component of the stria terminalis (1 Input).

Tabelle 6: Lokale Parameter der intrinsischen Konnektivitäten zwischen den Kernen der Amygdala nach der Gliederung von de Olmos (2004). Die Regionen sind absteigend in Abhängigkeit von DG_{ALL} sortiert.

<i>Name</i>	<i>DG_{ALL}</i>	<i>DG_{OUT}</i>	<i>DG_{IN}</i>	<i>Katz-Index</i>	<i>EC</i>	<i>Shapley-Index</i>
Basomedial amygdaloid nucleus	41	23	18	16,963	1	-0,238
Central amygdaloid nucleus	40	22	18	16,674	0,927	-0,291
Amygdalopiriform transition area	38	20	18	16,419	0,917	-0,160
Basolateral amygdaloid nucleus	35	18	17	15,667	0,893	-0,113
Medial amygdaloid nucleus	34	17	17	16,268	0,861	-0,101
Anterior amygdaloid area	34	16	18	17,276	0,840	-0,123
Amygdalohippocampal area	31	16	15	15,248	0,865	-0,052
Anterior cortical amygdaloid nucleus	30	18	12	12,655	0,910	-0,013
Nucleus of the lateral olfactory tract	28	17	11	11,680	0,827	0,032
Lateral amygdaloid nucleus	27	14	13	13,601	0,751	0,007
Posteromedial cortical nucleus	25	12	13	13,041	0,612	0,010
Bed nucleus of the stria terminalis medial division	25	11	14	13,039	0,529	0,064
Bed nucleus of the stria terminalis lateral division	25	11	14	13,315	0,514	-0,108
Interstitial nucleus of the posterior limb of the anterior commissure	22	11	11	10,163	0,560	0,039
Bed nucleus of the accessory olfactory tract	22	12	10	10,954	0,751	0,068
Intercalated masses	21	10	11	11,639	0,645	0,090
Posterolateral cortical nucleus	17	7	10	11,112	0,371	0,167
Central division of sublenticular extended amygdala	15	7	8	7,5561	0,405	0,156
Ventral basolateral nucleus	13	7	6	5,376	0,293	0,221
Medial division of the sublenticular extended amygdala	13	4	9	9,322	0,221	0,242
Bed nucleus of the stria terminalis intraamygdaloid division	13	6	7	7,771	0,316	0,202
Amygdalostratial transition area	11	4	7	7,882	0,229	0,265
Bed nucleus of the stria terminalis fusiform part	9	7	2	2,234	0,291	0,334
Subventricular nucleus	7	3	4	4,684	0,152	0,305
Parastriatal nucleus	4	0	4	3,883	0	1
Lateral division of the bed nucleus of the stria terminalis [Central extended amygdaloid nucleus]	2	0	2	1,999	0	1
Bed nucleus of the anterior commissure	2	0	2	1,963	0	1
Lateral supracapsular division of the bed nucleus of the stria terminalis	1	0	1	1,223	0	1
Bed nucleus of the commissural component of the stria terminalis	1	0	1	0,870	0	1
Supracapsular bed nucleus of the stria terminalis medial part	0	0	0	0	0	1
Interfascicular islands	0	0	0	0	0	1
Amygdaloid intramedullary gray	0	0	0	0	0	1

Kerne ohne intrinsische Konnektivitäten, die auch als isolierte Knoten bezeichnet werden können, sind der *Supracapsular bed nucleus of the stria terminalis medial part*, das *Amygdaloid intramedullary gray* und die *Interfascicular islands*. Im Zusammenhang mit DG_{ALL} , DG_{IN} und DG_{OUT} soll auf eine weitere Analyse von *neuroVIISAS* eingegangen werden, die *Degree statistics* (Tab. 7). Sie ermöglicht es, die Verbindungen, die in die jeweiligen Teilbäume der Knoten des intrinsischen Netzwerkes nach der Amygdalagliederung von de Olmos (2004) gehen, weiter zu quantifizieren und ist ein Hilfsmittel für das Verständnis der Matrix zur Kantenanzahl. Unsortiert folgen die Kernnamen der ersten Spalte der gleichen Reihenfolge wie in der Adjazenzmatrix, zur besseren Anschaulichkeit wurde in Tab. 7 aber nach der Zahl für den Outdegree der Knoten sortiert.

Tabelle 7: Degree Statistics der intrinsischen Konnektivität der Amygdala (Gliederung von de Olmos (2004)).

<i>Name</i>	<i>Outdegree</i>	<i>Maximum</i>	<i>Ziel</i>	<i>Indegree</i>	<i>Maximum</i>	<i>Quelle</i>	<i>Selbstbe- züglichkeiten</i>	<i>Anzahl Unter- regionen</i>
Me	175	27	Ce	130	22	BM	32	21
BM	154	22	Ce	101	21	Me	11	24
Ce	147	25	BST L	175	27	Me	27	28
BL	133	23	Ce	151	26	LA	18	59
LA	106	26	BL	107	27	Me	13	19
APir	91	19	Ce	32	7	Me	5	11
AHi	75	15	Me	90	17	Me	9	7
LOT	70	18	BL	32	11	APir	7	6
ACo	51	8	Me	36	7	Me	1	0
AA	42	7	Ce	55	13	Me	1	6
BAOT	30	5	Ce	22	8	Me	1	4
IM	29	5	Ce	27	5	Me	1	4
IPAC	28	9	Ce	27	10	BL	1	6
BSTL	27	6	Ce	71	25	Ce	5	6
PMCo	24	4	AA	21	3	Me	1	0
BSTM	15	4	Me	71	18	Me	4	8
Fu	12	5	Ce	5	3	Ce	0	0
BLV	10	3	BST M	6	1	SLEAc	0	1
SLEAc	8	2	BL	14	4	Ce	1	0
PLCo	8	2	Me	18	3	Ce	1	10
BSTIA	7	2	Ce	11	3	Ce	0	1
AStr	6	2	LA	24	8	BM	0	7
SLEAm	4	1	IPAC	9	1	Ce	0	0
SV	3	1	BL	5	2	BL	0	0
BSTLCE XA	0	0		4	3	Ce	0	0
BSTSI	0	0		1	1	APir	0	0
PS	0	0		7	4	Ce	0	0
BAC	0	0		2	1	BSTL	0	0
BCST	0	0		1	1	LOT	0	0

Man erkennt in Tab. 7, dass der Medial amygdaloid nucleus das Kerngebiet mit den meisten intrinsischen Outputs in Teilbäume der Amygdala nach der Gliederung von de Olmos (2004) ist (Spalte: Outdegree). Die meisten Verbindungen, die von Me ausgehen, erreichen den Central amygdaloid nucleus und Kerne seines Teilbaumes (Spalte Ziel). Die meisten seiner 130 Afferenzen (in den Teilbaum des Me, Spalte Indegree) kommen vom Basomedial amygdaloid nucleus (Spalte: Quelle). Der Kern mit den meisten Afferenzen ist der schon an anderer Stelle als bedeutsam charakterisierte Central amygdaloid nucleus. In seinen Teilbaum laufen 175 Verbindungen, die hauptsächlich vom Teilbaum des Medial amygdaloid nucleus kommen. Diese beiden Kerne scheinen also sehr stark miteinander vernetzt zu sein. Die Tabelle kann ebenfalls sehr gut verdeutlichen, dass einige Kerne, wie BSTLCEXA, BSTSI, PS, BAC und BCST keine Efferenzen entsenden, jedoch von Regionen wie z.B. Ce und APir Afferenzen erhalten. Eine weitere Information, die man aus der Tab. 7 entnehmen kann, ist die Zahl der Selbstbezüglichkeiten und der Unterregionen der jeweiligen Knoten. Auf die Selbstbezüglichkeiten wird genauer noch mal im Abschnitt zur Zyklen-Analyse eingegangen. Zur Zahl der Unterregionen soll an dieser Stelle noch einmal angemerkt werden, dass die sehr hohe Zahl von Unterkernen bei vor allem BL sich aus dem vorher eingegangenen Kompromiss ergibt, den Basal nucleus in BL zu verschieben, um dessen Konnektivitäten für die Analyse nicht zu verlieren, obwohl die beiden Gebiete wahrscheinlich identisch sind (Kapitel 2.5). Dementsprechend ist der Kern mit den meisten Unterkernen der Central amygdaloid nucleus.

Im Zusammenhang mit den intrinsischen Konnektivitätscharakteristika sollen nun ebenfalls die Ergebnisse der extrinsischen Verbindungsauswertung vorgestellt werden.

Das Gebiet mit dem stärksten externen Input ist der Central amygdaloid nucleus. Er bekommt 365 Afferenzen von der ipsilateralen und 121 Afferenzen von der kontralateralen Hemisphäre. In den Teilbaum des Central amygdaloid nucleus, also in Ce einschließlich aller seiner Unterkerne gehen ebenfalls die meisten Afferenzen (775 von der ipsilateral und 218 von der kontralateralen Hemisphäre). Der Central amygdaloid nucleus hat also nicht nur innerhalb des intrinsischen Netzwerkes der Amygdala nach der Gliederung von de Olmos (2004) eine zentrale Stellung, sondern ist von den amygdalären Kernen auch global am stärksten vernetzt. Das Gebiet mit dem zweitstärksten externen Input ist der Basolateral amygdaloid nucleus. Er bekommt 232 Afferenzen von der ipsilateralen und 43 Afferenzen von der kontralateralen Hemisphäre. In den Teilbaum des Basolateral amygdaloid nucleus, also in BL einschließlich aller seiner Unterkerne gehen ebenfalls die zweitmeisten Afferenzen (von 579 ipsilateral und 92 von der kontralateralen Hemisphäre). Die kleine Shapley-Rate (Kötter et al., 2007) des BL von -0,11 weist ebenfalls auf die Wichtigkeit des Kernes im intrinsischen Netzwerk der Amygdala hin. Der BL ist also ein Kern mit großer intraamygdalärer als auch globaler Bedeutung.

Auffällig ist, dass es Kerne gibt, die zwar von der ipsilateralen, jedoch nicht von der kontralateralen Hemisphäre Input bekommen, weder direkt in den Kern noch in den Teilbaum. Es handelt sich hierbei um die Medial division of the sublenticular extended Amygdala und den Bed nucleus of the anterior commissure. Der Bed nucleus of the stria terminalis medial division (BSTM) bekommt zwar keinen direkten Input von kontralateral, jedoch geringfügigen Input in den Teilbaum von der gegenüberliegenden Hemisphäre.

Das Gebiet mit dem stärksten extrinsischen Output ist ebenfalls der Central amygdaloid nucleus, er entsendet 258 Efferenzen nach ipsilateral und 101 Efferenzen nach kontralateral. Auch der Teilbaum entsendet mehr Efferenzen nach ipsi- und kontralateral als die der anderen Kerne. Er schickt 258 Efferenzen nach ipsilateral und 101 Efferenzen nach kontralateral. Das Gebiet mit den zweitmeisten Efferenzen nach kontralateral ist der Medial amygdaloid nucleus (157 Efferenzen nach ipsilateral, 26 Efferenzen nach kontralateral). Auch aus dem Teilbaum des Me kommen die meisten Efferenzen nach ipsilateral (157 Konnektivitäten) und kontralateral (26 Konnektivitäten).

Ein Parameter, der die Wichtigkeit eines Knotens in einem Netzwerk beschreibt, ist der *Katz-Index* oder die *Katz Zentralität* (Katz, 1953). Er stellt die Summe des direkten und indirekten (über sekundäre Knoten etc.) Inputs eines Knotens dar, welche mit α^k gewichtet werden. Hohe Werte deuten darauf hin, dass der Knoten innerhalb des Netzwerkes wichtig ist. Kerne mit hohem DG_{ALL} (viele Konnektivitäten) weisen also einen hohen Katz-Index (Katz, 1953) auf, sind bedeutend für das Netzwerk und besonders interessant für Läsionsstudien. Den höchsten Katz-Index hat jedoch nicht das Kerngebiet mit den meisten intrinsischen Konnektivitäten, sondern die Anterior amygdaloid area. Ihr Katz-Wert ist trotz weniger direkter Konnektivitäten höher als der des Basomedial nucleus und des Central amygdaloid nucleus, da die Anterior amygdaloid area mit vielen Knoten verbunden ist, die wiederum mehr Verbindungen zu anderen bedeutenden Knoten haben als die sekundären Verbindungspartner von Ce und BM. Die Anterior amygdaloid area scheint also für die Amygdala aufgrund primärer und sekundärer Verbindungspartner eine sehr große Bedeutung zu haben. Die tendenzielle Beziehung der Werte zueinander spiegelt sich in einem Diagramm wider, in dem DG_{ALL} gegen den Katz-Index aufgetragen ist (Abbildung 36).

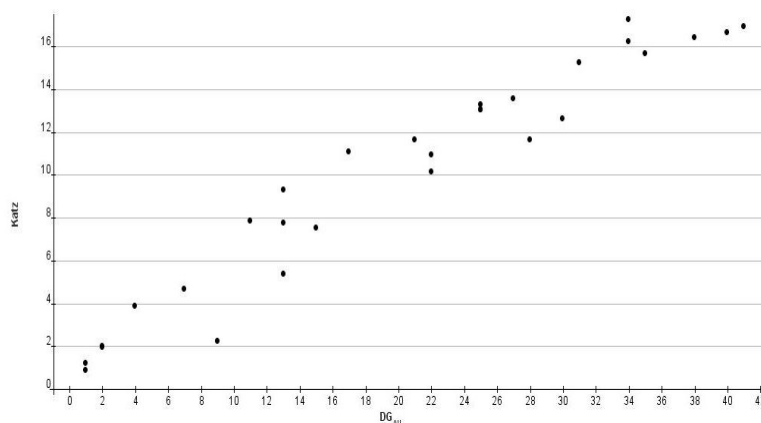


Abbildung 36: Graphische Darstellung der Beziehung zwischen gesamter Konnektivitätsanzahl eines Knotens (DG_{ALL}) und Katz-Index. Je größer DG_{ALL} , desto größer ist tendenziell auch der Katz Index und damit die Bedeutung des Kernes für das intrinsische Netzwerk der Amygdala (Gliederung nach de Olmos (2004)).

Umgekehrt kann man auch den Katz-Index für Kerne mit wenigen Konnektivitäten betrachten. Kerne wie der Bed nucleus of the anterior commissure oder der Bed nucleus of the commissural component of the stria terminalis mit je nur 2 Konnektivitäten haben Katz-Werte von < 1.5 und daher nur eine untergeordnete Bedeutung für das intrinsische Netzwerk der Amygdala nach einer Gliederung von de Olmos (2004). Kerne ohne intrinsische Verbindungen haben einen Katz-Index von 0. In der Zusammenschau der Werte lässt sich also feststellen, dass es in der Amygdala einige Relaisstationen gibt, die bedeutsam sind, wie z.B. der Basomedial nucleus oder der Central amygdaloid nucleus. Da jedoch auch viele weitere Kerne einen hohen Katz-Index > 10 haben, liegt die Vermutung nahe, dass einige supranukleäre Divisionen (zu denen diese Kerne gehören) bedeutsamer für die intrinsische Verschaltung der Amygdala sein könnten als andere. So sind 9 der 15 Kerne mit dem höchsten Katz-Werten Bestandteil der Superficial cortical-like nuclear group, 3 gehören zum Laterobasal nuclear complex, 2 zur Extended Amygdala und 1 Kerngebiet gehört zu den Unclassified nuclei.

Ähnliche Aussagen wie mit dem Katz-Index können mit der *Eigenvektorzentralität (EC)* gemacht werden. Diese beschreibt die Wichtigkeit eines Knotens mit Hilfe der Analyse seiner Nachbarn. Ein Knoten ist so wichtig, wie alle zu ihm adjazenten (benachbarten) Knoten zusammen. Im Gegensatz zur Valenz, bei der jede Verbindung gleichartig gewichtet wird, beinhaltet der Parameter Eigenvektorzentralität die nach Bedeutsamkeit gewichtete Summe der direkten und indirekten Konnektivitäten jeglicher Länge. Es wird also mehr die Netzwerkarchitektur berücksichtigt, im Vergleich zu den Parametern Valenz oder Zentralität (Bonacich, 2007). Ein großer EC-Wert besagt, dass der Knoten wichtig ist *und* mit wichtigen Nachbarn verbunden ist. Der Knoten mit der höchsten Eigenvektorzentralität im intrinsischen Netzwerk ist der Basomedial amygdaloid nucleus mit einem Wert von 1. Er hat also viele Verbindungen zu Nachbarkernen, die wiederum mit wichtigen Relaisstationen innerhalb der Amygdala verbunden sind. Die EC ist proportional zu DG_{ALL} (Abbildung 37).

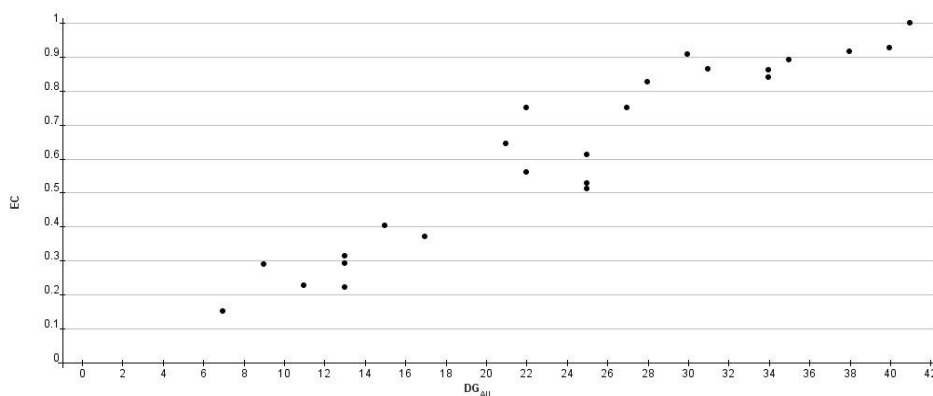


Abbildung 37: Graphische Darstellung des Zusammenhangs der Zahl der Konnektivitäten (DG_{ALL}) eines Knotens mit der Eigenvektorzentralität (EC). Man erkennt eine lineare Abhängigkeit zwischen den beiden Parametern.

Der *Shapley-Wert* ist eine Maßzahl, die aus der Graphen- und Spieltheorie übernommen wurde und die Bedeutsamkeit einer Region für die globale Konnektivitätsstruktur beschreibt (Kötter et al., 2007). Mit seiner Hilfe kann man bestimmte Kerne als Hubs (Naben) identifizieren. Je niedriger der Shapley-Index ist, desto höher ist die Konnektivität der Hirnregion. Der Knoten trägt also durch viele Verbindungen viel zur Netzwerk-Konnektivität bei (tendenziell indirekte Proportionalität von DG_{ALL} und Shapley-Index, siehe Abbildung 38). Veränderungen von Shapley-Werten der verbliebenen Knoten in Netzwerk-Läsionen zeigen ihre Fähigkeit zur Kompensation der läsionierten bzw. entfernten Hirnstruktur (der Shapley-Index der kompensierenden Hirnregion würde fallen) bzw. ihre Unabhängigkeit von dieser an (keine oder kaum Veränderung im Shapley-Wert der unabhängigen Region) (Kötter et al., 2007).

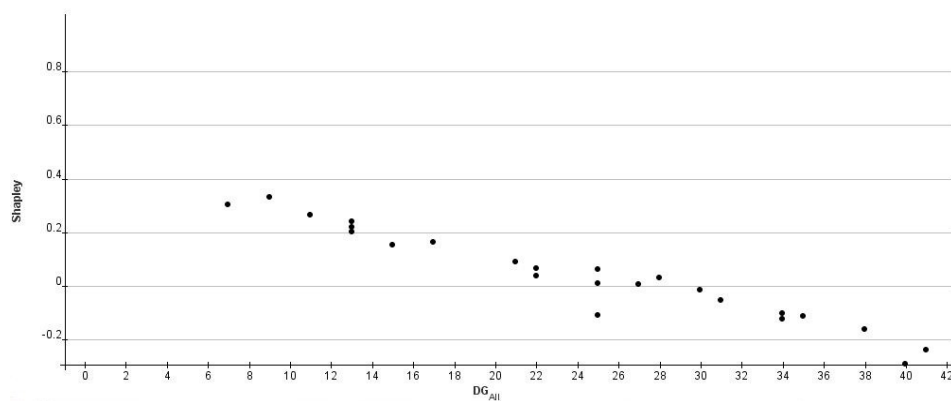


Abbildung 38: Graphische Darstellung der Beziehung von DG_{ALL} zum Shapley-Index. Die beiden Parameter verhalten sich tendenziell umgekehrt proportional zueinander

In Abbildung 39 erkennt man die Shapley-Werte der Kerne der Amygdala nach der Gliederung von de Olmos (2004). Der *Central amygdaloid nucleus* und der *Basomedial amygdaloid nucleus*, die beiden Kerne mit den meisten Konnektivitäten (DG_{ALL}) weisen die niedrigsten Shapley-Werte auf, sie haben also eine besonders hohe Bedeutung für das intrinsische Amygdalanetzwerk. In Abbildung 39 erkennt man ebenfalls, dass einige Kerngebiete einen Shapley-Wert von 1 aufweisen. Zu ihnen gehören einerseits die isolierten Kerne, die zur besseren Verdeutlichung für diese Analyse nicht entfernt wurden, als auch Kerne mit nur wenigen Konnektivitäten. Sie haben eine untergeordnete Bedeutung für das intrinsische Netzwerk der Amygdala. Man erkennt ebenfalls, dass es eine Reihe von Kerngebieten mit niedrigen (z.T. negativen) Shapley-Werten gibt. Die Amygdala ist also ein Netzwerk, was nicht nur einige wenige Hubs aufweist, sondern zahlreiche Kerne, die sehr eng miteinander vernetzt sind und eine große Bedeutung für das Netzwerk aufweisen.

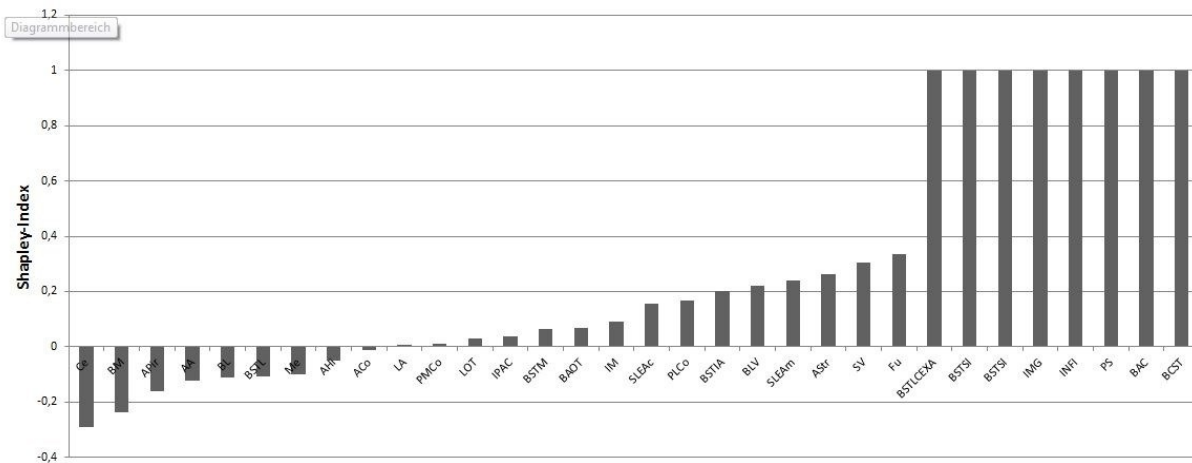


Abbildung 39: Graphische Darstellung der Shapley-Werte der Kerne der Amygdala nach der Gliederung von de Olmos (2004). Kerne mit sehr niedrigen oder sogar negativen Shapley-Werten haben eine große Bedeutung für das intrinsische Netzwerk und sind für Läsionsstudien daher besonders interessant. Kerne mit hohen Shapley-Werten (max. 1) sind aufgrund ihrer spärlichen intrinsischen Verschaltung oder gar Isolation für das intrinsische Netzwerk von untergeordneter Bedeutung

Hinter allen bisherigen Parametern steht der Gedanke, Kerne innerhalb der Amygdala zu identifizieren, welche besonders wichtig für das intrinsische Netzwerk sind. Weitere Möglichkeiten diese Bedeutung zu charakterisieren sind die Zyklen- und Motiv-Analysen.

Die *Zyklen-Analyse* ist eine Funktion von *neuroVIISAS*, die es ermöglicht Selbstbezüglichkeiten von Knoten über mehrere „Zwischenkerne“ zu errechnen. Man prüft, wie viele direkte Verbindungen eines Kernes auf sich selbst, über *einen* anderen Knoten (reziproke Verbindung) bis über 4 andere Knoten bestehen – also wie oft kann ein Knoten über 1 bis 5 Kanten auf sich selbst projizieren (Tab. 8). Die Vorstellung, die hinter den Zyklenanalysen steht, ist, dass Kerne, die oft auf sich selbst (direkt oder über andere Knoten) projizieren, einer starken Eigenkontrolle (Signalverstärkung (Exzitation), Signalabschwächung (Inhibition)) unterliegen und ihre Funktion daher von großer Bedeutung für das Netzwerk ist.

Der Kern mit den meisten Selbstbezüglichkeiten ist der *Basomedial amygdaloid nucleus*. Er weist eine direkte Selbstbezüglichkeit auf. Bei Berücksichtigung von 2 verschiedenen Konnektivitäten gibt es 18 Möglichkeiten, d.h. der BM ist mit 18 anderen Kernen reziprok verbunden. Je mehr Konnektivitäten genutzt werden dürfen, umso höher ist natürlich die Anzahl der möglichen Zyklen, bei 5 Kanten gibt es beispielsweise schon 25052 Möglichkeiten. Der Kern mit den zweithäufigsten selbstbezüglichen Zyklen ist der Central amygdaloid nucleus (Tab. 8). Die Zyklenanalyse bestätigt also wiederum die Bedeutung dieses Kerngebietes für die Amygdala. Einige Kerne weisen keine direkten Selbstbezüglichkeiten auf, jedoch durchaus reziproke Verbindungen zu anderen Gebieten. Zu diesen gehören BSTIA, SLEAm, AStr, BLV, SV und Fu, welcher die wenigsten Zyklen hat. Diese Kerne haben ebenfalls hohe Shapley-Werte, was für die eher untergeordnete Bedeutung spricht.

Tabelle 8: Sortierte *Cycle counts* innerhalb des intrinsischen Netzwerkes der Amygdala nach der Gliederung von de Olmos (2004). Die Spalten 1-5 bezeichnen die Zahl der Kanten, die für eine selbstbezügliche Informationsübertragung genutzt werden. So sind in der Spalte 5 die Anzahlen für Selbstbezüglichkeiten mit Hilfe von 5 verschiedenen Kanten aufgelistet. Die Kanten dürfen jeweils nur einmal verwendet werden, um einen Pfad zum Ausgangsgebiet zu finden.

<i>Kern</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
Basomedial amygdaloid nucleus	1	18	207	2367	25052
Central amygdaloid nucleus	1	16	186	2196	23441
Amygdalopiriform transition area	1	15	187	2154	23039
Anterior amygdaloid area	1	14	182	2077	22206
Basolateral amygdaloid nucleus	1	14	171	1996	21443
Medial amygdaloid nucleus	1	14	174	1996	21357
Amygdalohippocampal area	1	14	163	1857	19892
Anterior cortical amygdaloid nucleus	1	12	142	1642	17752
Lateral amygdaloid nucleus	1	11	125	1459	15863
Nucleus of the lateral olfactory tract	1	10	119	1401	15347
Posteromedial cortical nucleus	1	9	94	1158	12948
Bed nucleus of the accessory olfactory tract	1	10	102	1159	12576
Intercalated masses	1	9	93	1066	11632
Bed nucleus of the stria terminalis medial division	1	7	85	1019	11413
Bed nucleus of the stria terminalis lateral division	1	8	86	1005	11165
Interstitial nucleus of the posterior limb of the anterior commissure	1	7	71	829	9339
Posterolateral cortical nucleus	1	4	49	626	7059
Central division of sublenticular extended amygdala	1	4	39	453	5124
Bed nucleus of the stria terminalis intraamygdaloid division	0	3	32	394	4493
Medial division of the sublenticular extended amygdala	0	2	28	335	3831
Amygdalostratial transition area	0	2	22	296	3342
Ventral basolateral nucleus	0	1	21	278	3206
Subventricular nucleus	0	2	6	102	1149
Bed nucleus of the stria terminalis fusiform part	0	2	7	95	1106

Die Funktion *Motiv-Analyse* ermöglicht es, Verschaltungsprinzipien anhand von elementaren Schaltkreisen (Netzwerken-in-Netzwerken) aufzudecken und deren Häufigkeit mit zufälligen Netzwerken zu vergleichen. Betrachtet man gerichtete Verbindungen zwischen 3 Kernen (ohne Berücksichtigung von Selbstbezüglichkeiten), so lassen sich maximal 13 verschiedene Motive bestimmen (Abbildung 40). Diese 13 elementaren Motive (Subgraphen) kommen in unterschiedlichen Häufigkeiten im realen Netzwerk der Amygdala nach de Olmos (2004) vor (siehe Abbildung 41). So sind die Motive d (324 mal, wenn Knoten und Kanten mehrfach verwendet werden dürfen, d ist das häufigste Motiv innerhalb des realen Netzwerkes nach der Gliederung von de Olmos (2004)), l (242 mal) und m (236 mal) besonders häufig im realen Netzwerk zu finden. Am seltensten ist das Motiv g (Kreis) zu finden. In der Amygdala sind also sehr enge Verschaltungen und Kettenmotive mit Reziprozitäten häufiger als Kreismotive, Konvergenz und Divergenz mit Reziprozität.

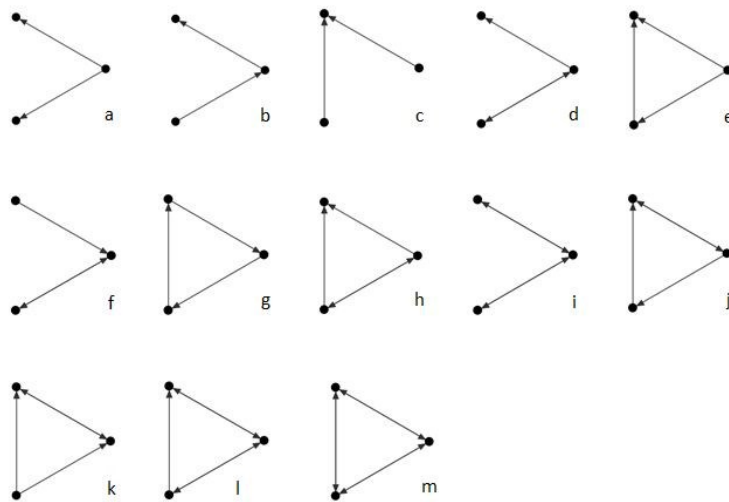


Abbildung 40: Mögliche Motive bei 3 Knoten ohne Selbstbezüglichkeiten (a) Divergenz, b) Kette, c) Konvergenz, d) Kette mit Reziprozität, e) Divergenz mit Konvergenz, f) Kette mit Reziprozität, g) Kreis, h) Konvergenz mit Reziprozität, i) Doppelte Reziprozität, j) Kreis mit Reziprozität, k) Divergenz mit Reziprozität, l) doppelte Reziprozität mit Konvergenz, m) Komplette Reziprozität).

☐ Mit Selbstbezüglichkeiten

Erdos Renyi

1

Anzahl Threads

100

Randomisierungen

Zeilenhöhe

Motif	Name	Knoten	Kanten	Anzahl f1
	3-01	3	2	73
	3-02	3	2	112
	3-03	3	2	34
	3-04	3	3	324
	3-05	3	3	38
	3-06	3	3	150
	3-07	3	3	6
	3-08	3	4	71
	3-09	3	4	164
	3-10	3	4	77
	3-11	3	4	29
	3-12	3	5	242
	3-13	3	6	236

Abbildung 41: Screenshot aus *neuroVIISAS* zur Anzahl (Spalte "Anzahl f1") der verschiedenen Motive (Spalte "Motif") im realen Netzwerk nach der Gliederung der Amygdala von de Olmos (2004). f1 ist eine Option, in der Kanten und Knoten für die Analysen mehrfach verwendet werden dürfen.

Besonders interessant ist der Vergleich der Motive des realen Netzwerkes der Amygdala nach einer Gliederung von de Olmos (2004) mit einem Zufallsnetzwerk. Vergleicht man die Anzahl der Motive in der Amygdala mit dem Zufallsnetzwerk nach Erdős-Renyi, welches 100 mal randomisiert wurde, so erkennt man deutliche Unterschiede in der Häufigkeit zwischen dem realen Netzwerk und der Erdős-Renyi Randomisierung (eine 1000fache Randomisierung erbringt gleichsinnige Ergebnisse. In diesem Fall wird aber der rote Bereich durch die schwarzen Punkte (Häufigkeit eines Motivs in einer Randomisierung) so dicht, dass man die blauen Punkte kaum noch erkennen kann, weshalb für die Visualisierung eine 100fache Randomisierung gewählt wurde) (Abbildung 42). Die roten Kästen und schwarzen Punkte bezeichnen die durchschnittliche Häufigkeit von Motiven im Zufallsnetzwerk nach Erdős-

Renyi (der größte Teil der Punkte liegt innerhalb des roten Bereiches, diejenigen außerhalb des Kastens können als statistische Ausreißer betrachtet werden), die blauen Punkte zeigen die genaue Anzahl der Motive im realen Netzwerk an. Sobald der blaue Punkt außerhalb des roten Bereiches liegt, ist die Abweichung signifikant, umso weiter weg er sich befindet, desto signifikanter ist die Beziehung. Man erkennt, dass die Motive 1 bis 3, 5 und 6 (hoch) signifikant weniger häufig im realen Netzwerk vorkommen als im Zufallsnetzwerk, komplexere Motive (wie Motiv 9, 12 und 13) jedoch signifikant häufiger.

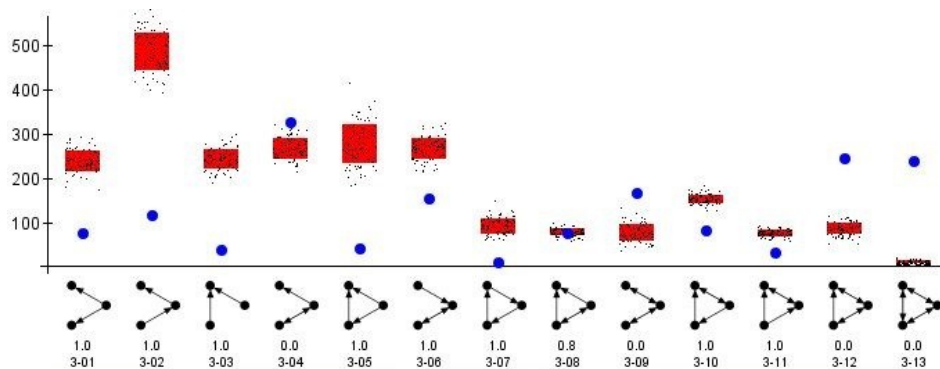


Abbildung 42: Vergleich der Häufigkeiten von Motiv 1-13 im realen Netzwerk der Amygdala nach de Olmos (2004) (blaue Punkte) im Gegensatz zum Zufallsnetzwerk nach Erdős-Renyi (kleine schwarze Punkte und rote Kästen). Befinden sich die Werte der Amygdala außerhalb der roten Kästen, ist der Unterschied als signifikant zu betrachten.

Wie bereits in 3.3.3 erwähnt, ist das reale Netzwerk der Amygdala nach de Olmos (2004) dem Rewiring-Zufallsnetzwerk (100 Randomisierungen) am ähnlichsten. Beim Vergleich der Motive innerhalb dieser beiden Netzwerke wird die Ähnlichkeit noch deutlicher (siehe Abbildung 43).

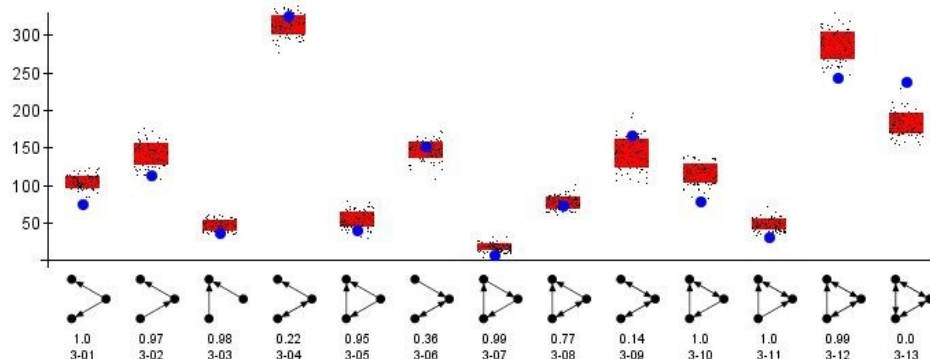


Abbildung 43: Vergleich der Häufigkeiten von Motiv 1-13 im realen Netzwerk der Amygdala nach de Olmos (2004) im Gegensatz zum Zufallsnetzwerk vom Typ Rewiring. Die Ähnlichkeit zwischen den Motiven beider Netzwerke ist deutlich zu erkennen.

Viele Motive kommen statistisch ebenso häufig im realen Netzwerk wie im Rewiring-Zufallsnetzwerk vor, die komplexeren Motive (10-13) unterscheiden sich jedoch in ihrer Häufigkeit signifikant von denen im Rewiring-Zufallsnetzwerk.

Die *Principal-component-analysis* (PCA, Hauptkomponentenanalyse) ist ein Verfahren der multivariaten Statistik, welches dazu dient, hochdimensionale Informationen, wie die hier vorliegenden lokalen Netzwerkparameter, zu strukturieren und vereinfacht darzustellen (Duntemann, 1989). Die zahlreichen Parameter (Dimensionen) werden reduziert, um aus der hochdimensionalen Information bzw. zahlreichen Parametern die einflussreichsten zu bestimmen unter Inkaufnahme eines teilweisen Informationsverlustes. Theoretischer Hintergrund ist die Vorstellung, ein Netzwerk nicht nur über allgemeine globale Parameter, sondern auch durch relativ genaue, spezifische lokale Parameter zu charakterisieren (Echtermeyer et al., 2011), um konnektionale Ähnlichkeiten zwischen Regionen zu finden.

Eine möglichst große Zahl von statistischen Variablen wird durch eine geringe Anzahl möglichst anschaulicher und aussagekräftiger Linearkombinationen (Hauptkomponenten) dargestellt. Für die Analysen im Rahmen von *neuroVIISAS* wurden 6 Komponenten (in Anlehnung an Echtermeyer et al. (2011), (Abbildung 44)) verwendet. Hierbei handelt es sich um DG_{ALL} (also Gesamtzahl der Konnektivitäten eines Knotens), $AvgDG_{nb}$ (Average Degree neighbors, durchschnittliche Kantenzahl der Nachbarn eines Knotens zu anderen Regionen), $CluC_{ALL}$ (Clusterkoeffizient, Verhältnis der Anzahl der Kanten zwischen den Nachbarn zu allen möglichen Kanten), $CluC_2$ (Anzahl der Kanten zwischen den Nachbarn 2. Grades im Verhältnis zur maximal möglichen Anzahl), VC_{DG} (Variation coefficient of neighbor degree), Loc (Locality index: $Loc(i) = N_{int}(i) / [N_{int}(i) + N_{ext}(i)]$, N_{int} : Anzahl der Kanten zwischen den ersten Nachbarn plus Anzahl der Kanten zwischen ersten Nachbarn und dem Referenzknoten, N_{ext} : Anzahl der Kanten von ersten zu zweiten Nachbarn) (da Fortuna Costa et al., 2006). Die Auswahl genau dieser Werte basiert auf der Idee, dass sich Regionen bezüglich ihrer lokalen (erste und zweite Nachbarn) konnektionalen Struktur charakterisieren und strukturieren bzw. in der PCA anordnen lassen. Diese Werte wurden betrachtet und es wurde versucht die Punktwolke von Daten, die innerhalb dieses 6-dimensionalen Koordinatensystems entsteht durch 2 neue Achsen so genau wie möglich anzunähern. Diese beiden neuen Achsen werden durch die Zeilen 1 und 2 dargestellt (Abbildung 44). Die Zahlenwerte in den jeweiligen Zeilen entsprechen Faktoren, mit denen die jeweiligen Parameter multipliziert werden müssen, um Informationen in dieses neue Koordinatensystem einzutragen. Hohe *absolute Werte* zeigen eine große Bedeutung für die Achsen (Zeile 1 stellt die x-Achse dar (links kleine Werte, rechts große Werte), Zeile 2 die y-Achse, welche jedoch von oben (kleine Werte) nach unten (große Werte) verläuft. Das Vorzeichen bestimmt die Richtung der Koordinatenachsen.

Component	DG _{All}	AvgDG _{nb}	CluC _{All}	CluC ₂	VC _{DG}	Loc	Share
1	-0,541	-0,169	-0,229	0,336	-0,465	-0,545	52,412%
2	-0,116	0,65	0,529	0,513	0,115	-0,092	31,126%
3	0,136	0,222	-0,757	0,46	0,376	0,078	8,502%
4	0,299	0,405	-0,192	-0,016	-0,781	0,316	6,021%
5	0,329	-0,579	0,238	0,641	-0,138	0,266	1,862%
6	-0,692	-0,033	-0,028	0,04	0,015	0,72	0,077%

Abbildung 44: Lokale Parameter für die Principal-component Analysis. In den Spalten stehen die 6 Parameter, welche für die PCA verwendet wurden (Erklärung siehe Text). Die Zeilen 1 und 2 bezeichnen die neuen integrierten Koordinatenachsen, welche in Abb. 45 visualisiert wurden. Man kann der Tabelle die Wichtungsfaktoren entnehmen, welchen den einzelnen Parametern zugemessen werden. So gehen beispielsweise in Zeile 2, welche die neue y-Achse stellen wird, die AvgDG_{nb}, CluC_{ALL} und CluC₂ besonders gewichtig in die Erstellung ein. Aus der letzten Spalte lässt sich entnehmen, wie groß der Anteil der 1. oder 2. Komponente ist.

Mit Hilfe von *neuroVIISAS* lässt sich im nächsten Schritt folgende Darstellung errechnen (Abbildung 45):

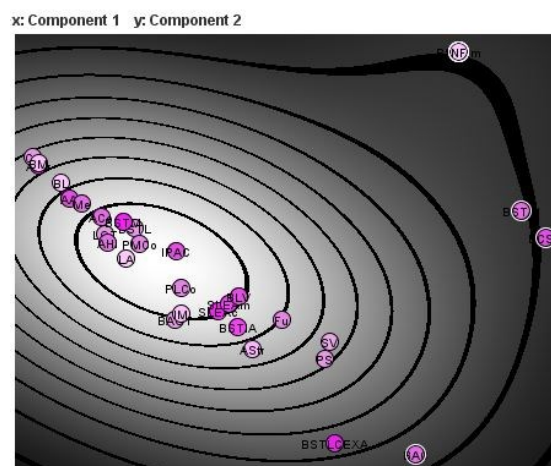


Abbildung 45: Graphische Darstellung zur PCA des intrinsischen Netzwerkes der Amygdala nach der Gliederung von de Olmos (2004) inklusive isolierter Knoten. Erklärung siehe Text.

Die Punkte bezeichnen die Kerne, aus welchen die Amygdala nach der Gliederung von de Olmos (2004) besteht. Die unterschiedlichen Graustufen zeigen an, wie viele Kerne in sich in einem Bereich befinden. Im Feld mit dem hellsten Grau im Hintergrund befinden sich die meisten Kerne, je dunkler das Feld wird, desto weniger Kerne befinden sich darin. Die Kerne sind entlang einer x-Achse angeordnet, welche von links nach rechts verläuft, sowie entlang einer y-Achse, welche von oben nach unten verläuft. Zum besseren Verständnis soll zunächst die Bedeutung der y-Achse beschrieben werden, im Anschluss dann die Bedeutung der x-Achse (Abbildung 46). Jegliche Werte der PCA sind keine absoluten Werte. Es handelt sich immer um relative Betrachtungen in Bezug auf die anderen Kerne innerhalb der Amygdala und deren Eigenschaften.

Die y-Achse wird vor allem durch AvgDG_{nb} (0,65), CluC_{ALL} (0,529) und CluC₂ (0,513) bestimmt, da deren *Absolutwerte* am größten sind. Sie verläuft senkrecht von oben im Bild

nach unten. Sie verdeutlicht, wie stark die ersten Nachbarn untereinander und mit den zweiten Nachbarn vernetzt sind. Je weiter unten ein Kern im Bild liegt, umso mehr Kanten haben die ersten Nachbarn und umso stärker sind die ersten Nachbarn untereinander sowie die zweiten Nachbarn untereinander vernetzt. Die x-Achse wird am meisten durch DG_{ALL} (-0,541) und Loc (-0,545) bestimmt. Sie verläuft waagerecht von links im Bild nach rechts. Sie veranschaulicht, wie viele erste Nachbarn ein Knoten hat. Je weiter links ein Knoten im Bild liegt, desto mehr primäre Nachbarn hat der Knoten und umso stärker sind sie miteinander verbunden, im Verhältnis zu einer eher schwachen Verbindung zu den zweiten Nachbarn. Je dichter 2 Knoten beieinander liegen, desto ähnlicher sind sie sich in ihren Eigenschaften. Zusammenfassend werden auf der y-Achse die Anzahlen der Verbindungen der ersten Nachbarn und die Stärke der Vernetzung jeweils der ersten und zweiten Nachbarn untereinander abgebildet. Die Lage auf der x-Achse wird beeinflusst von der Anzahl erster Nachbarn und davon, wie groß das Verhältnis (Loc) der Anzahl der Verbindungen der ersten Nachbarn untereinander (Innenkreis, Abbildung 47-Abbildung 49) zu der Anzahl der Verbindungen zwischen ersten und zweiten Nachbarn ist.

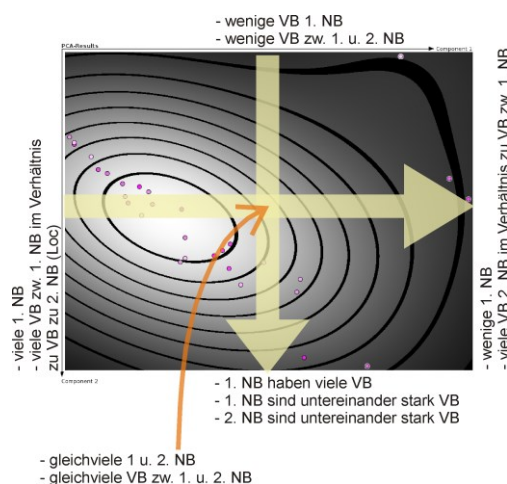


Abbildung 46: Schematische Darstellung der Bedeutung der integrierten Achsen der PCA für die spezifische Auswahl von Parametern und Netzwerkknotten (VB = Verbindungen, NB = Nachbarn, Loc = Locality index)

Im Folgenden sollen selektiv einige Kerne analysiert werden, welche in Extrempositionen der PCA zu finden sind.

Der *Central amygdaloid nucleus*, welcher sich ganz links und relativ weit oben im Bild der PCA (Abbildung 45) befindet, zeichnet sich durch viele direkte (erste) Nachbarn aus, welche stark miteinander verbunden sind. Dieser Fakt wird durch die Lage am linken Bildrand deutlich. Er liegt relativ weit oben, weil seine sekundären Nachbarn (dieses sind Kerne, welche direkt mit den primären Nachbarn, aber nicht mit dem Ursprungsknoten verbunden sind) gar nicht untereinander vernetzt sind. Eine graphische Darstellung soll dieses verdeutlichen (Abbildung 47). Die räumliche Nähe von Ce zu BM und APir in der PCA verdeutlicht die Gemeinsamkeiten in den konnektionalen Eigenschaften der Kerne.

Central amygdaloid nucleus

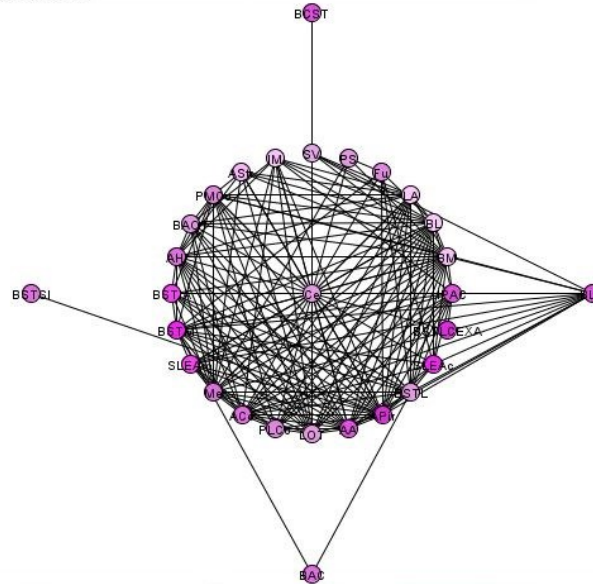


Abbildung 47: Darstellung der Konnektivitäten des Central amygdaloid nucleus (zentraler Knoten, Ce) zu primären Nachbarn (innerer Kreis) und sekundären Nachbarn (äußere Kerne). Ce verfügt über viele primäre Nachbarknoten, welche eng untereinander, jedoch nur wenig mit den sekundären Nachbarn verbunden sind.

Ganz unten rechts in der Abbildung 46 befindet sich der *Bed nucleus of the anterior commissure*. Er liegt weit rechts, da er nur zwei direkte Nachbarn hat und viele Kanten zu zweiten Nachbarn im Verhältnis zu Kanten im inneren Kreis (Loc ist klein) vorliegen. Ferner liegt der Kern weit unten, weil die ersten und zweiten Nachbarn stark untereinander und zwischen einander vernetzt sind (Abbildung 48).

Bed nucleus of the anterior commissure

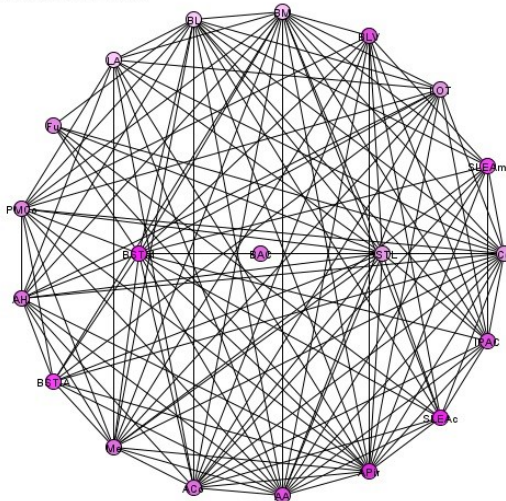


Abbildung 48: Darstellung der Konnektivitäten des Bed nucleus of the anterior commissure (zentraler Knoten: BAC) zu primären Nachbarn (innerer Kreis, in diesem Fall nur 2) und sekundären Nachbarn (großer äußerer Kreis). BAC verfügt über nur wenige primäre Nachbarn mit wenigen Kanten, wohingegen er viele sekundäre Nachbarn hat, welche stark miteinander und mit den primären Nachbarn vernetzt sind.

Ein Beispiel aus dem mittleren Bereich in Abbildung 45, in welchem die meisten Kerne sich befinden, ist der *Lateral amygdaloid nucleus*. Er nimmt eine Zwischenposition zwischen Ce und BAC ein, was auch in seiner Visualisierung (Abbildung 49) deutlich wird. Er befindet sich auf der x-Achse etwas links der Bildmitte, da er über eine (relativ zu den anderen

Kernen) überdurchschnittlich große Anzahl von primären Nachbarn verfügt. Im Hinblick auf die y-Achse befindet er sich in der Bildmitte, da die ersten Nachbarn eine mittlere Anzahl von Kanten besitzen und die Summe der Vernetzungsgrade von jeweils ersten und zweiten Nachbarn durchschnittlich ist.

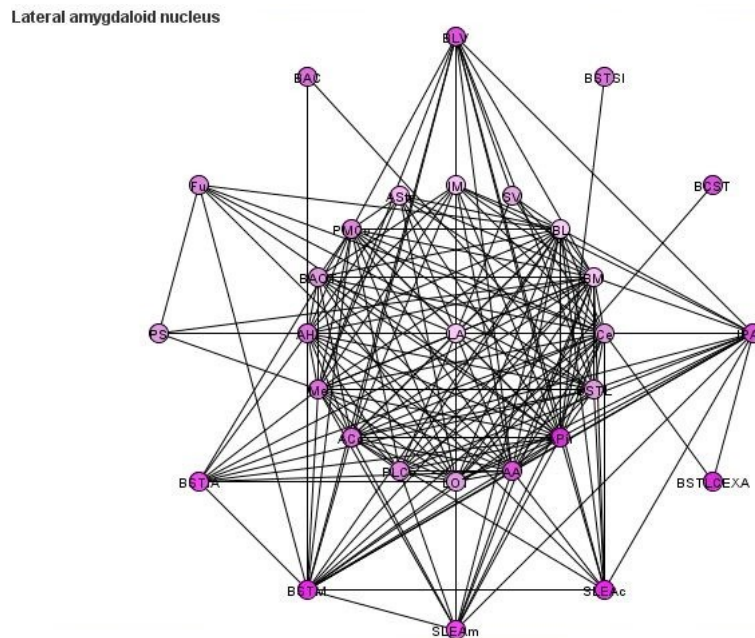


Abbildung 49: Darstellung der Konnektivitäten des Lateral amygdaloid nucleus (zentraler Knoten: LA) zu primären Nachbarn (innerer Kreis) und sekundären Nachbarn (großer äußerer Kreis). LA hat viele primäre Nachbarn. Diese sind relativ eng miteinander verbunden. Er verfügt ebenfalls über eine relativ große Zahl sekundärer Nachbarn, welche im Vergleich eher mittelmäßig stark untereinander und mit den primären Nachbarn von LA vernetzt sind.

Es lässt sich ein Zusammenhang zwischen der Lage von Kerngebieten in der Visualisierung der PCA zu deren lokalen Netzwerkparametern, die nicht in der PCA analysiert wurden, finden. So befinden sich Kerne mit einem großen Katz-Index, welcher ja aus der Summe der direkten und indirekten Verbindungen eines Kerns hergeleitet wird, tendenziell eher links im Bild (wie z.B. Ce mit $Katz = 16,674$), Kerne mit niedrigem Katz-Index befinden sich tendenziell eher rechts im Bild (wie beispielsweise der BAC mit $Katz = 1,9$). Gleichsinnig verhält es sich mit der Eigenvektorzentralität. Kerne mit einer hohen EC müssen sich eher links, Kerne mit einer niedrigen EC eher rechts im Bild wiederfinden. Beim Shapley Wert ist es genau andersrum, je größer der Shapley-Wert, desto weiter rechts befindet sich ein Kern in der Visualisierung der PCA.

So wie sich in der PCA Kerne mit ähnlichen konnektionalen Eigenschaften zusammenordnen lassen, so ist dies auch beim *Connectivity Matching Index* (CMI, Abbildung 50) der Fall. Hier werden Gemeinsamkeiten bezüglich der Konnektivitäten zwischen verschiedenen Kernen, welche in den Zeilen und Spalten der Konnektivitätsmatrix aufgetragen sind, dargestellt.

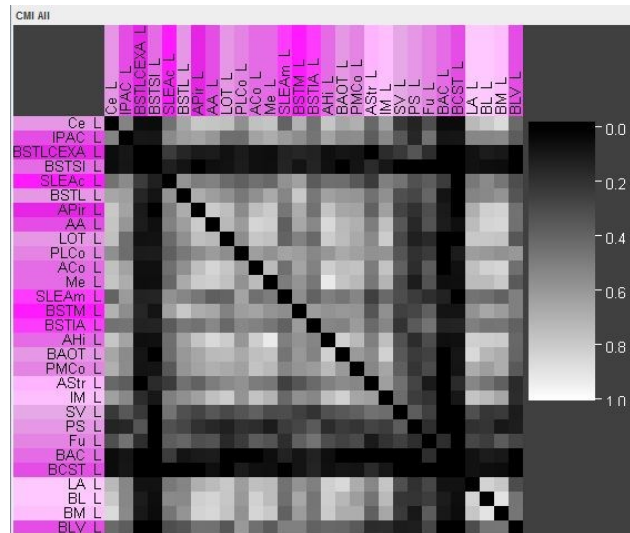


Abbildung 50: Connectivity Matching Index (CMI) für intrinsischen Input und Output der Kerne der Amygdala nach der Gliederung von de Olmos (2004). Je heller der Wert, desto größer sind die konnektionalen Gemeinsamkeiten zwischen den beiden ausgewählten Kernen.

Der CMI kann für die Inputs, Outputs und CMI_{ALL} (gleichzeitige Betrachtung von Input und Output) erstellt werden. Die größten Gemeinsamkeiten finden sich zwischen dem *Medial amygdaloid nucleus* und der *Amygdalohippocampal area* (ca. 92% Übereinstimmung), dem *Basomedial* und *Basolateral amygdaloid nucleus* (ca. 90% Übereinstimmung) und dem *Basomedial amygdaloid nucleus* und dem *Anterior cortical nucleus* (ca. 84% Übereinstimmung). Das sehr helle Quadrat am rechten unteren Bildrand deutet auf eine sehr ähnliche konnektionale Struktur innerhalb des *Laterobasal nuclear complex* hin. Ebenso gibt das große helle Feld in der Mitte der Abbildung 50 Hinweise darauf, dass die Kerne der *Superficial core-like nuclei* sich in ihren konnektionalen Eigenschaften sehr ähnlich sind. Die dunklen Linien innerhalb der Abbildung 50 verdeutlichen die konnektionale Unähnlichkeit von BSTLCEXA und BSTSI zu den anderen Kernen der Amygdala nach der Gliederung von de Olmos (2004).

3.3.6 Vergleich von LRdO und HRTT

Im folgenden Abschnitt sollen das niedrigaufgelöste intrinsische Netzwerk der Amygdala nach der Gliederung von de Olmos (2004) (Low Resolution de Olmos, LRdO) mit der in *neuroVIISAS* etablierten hochaufgelösten Gebietsgliederung der Amygdala, welche sich aus der Analyse der Tract-Tracing-Studien ergab (High Resolution Tract-Tracing, HRTT), verglichen werden. Dafür werden zunächst wichtige Parameter des HRTT geschildert, anschließend werden beide Netzwerke inklusive ihrer Vor- und Nachteile gegenübergestellt.

Das HRTT-Netzwerk der Amygdala besteht aus 278 Knoten (diese stellen die letzten Blätter der vollständig geöffneten Amygdala-Hierarchie dar), welche durch 377 Kanten miteinander verbunden sind. Es liegen auf der Blattebene 20 Selbstbezüglichkeiten (Projektionen einer Region auf sich selbst) vor (nach Entfernung der isolierten Blätter finden sich 25

Selbstbezüglichkeiten), 160 Knoten sind bezüglich der intrinsischen Konnektivitäten innerhalb der maximal entfalteten Amygdala-Hierarchie als isoliert anzusehen, können jedoch mit anderen Gebieten außerhalb der Amygdala Verbindungen haben. Somit besteht das HRTT Netzwerk aus fast 10mal so vielen Knoten wie das LRdO-Netzwerk bei weniger als doppelt so vielen Kanten. Die Zahl der Selbstbezüglichkeiten ist annähernd gleich (LRdO hat 18 Selbstbezüglichkeiten), es liegen aber weitaus mehr isolierte Knoten vor (LRdO hat 3 isolierte Kerne). Das HRTT-Netzwerk ist sehr detailliert, was die Anzahl von Gliederungsebenen unterstreicht (Abbildung 51) – das HRTT Netzwerk beinhaltet 9 Ebenen, wohingegen LRdO lediglich 6 Gliederungsstufen umfasst (Abbildung 52).

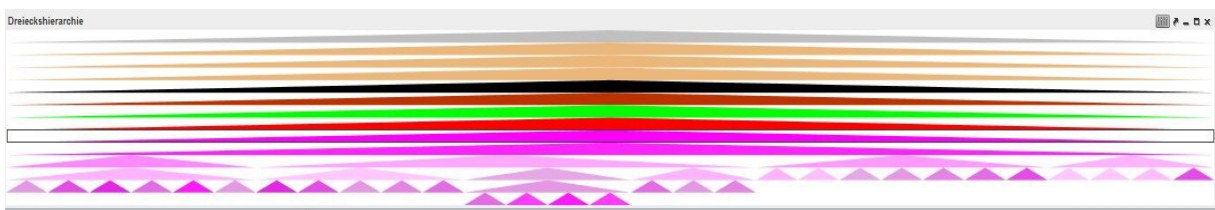


Abbildung 51: Dreieckshierarchie der LRdO-Gliederung der linken Amygdala. Auf der letzten Gliederungsebene (Blätter) finden sich nach Entfernung der isolierten Knoten 29 Blätter.

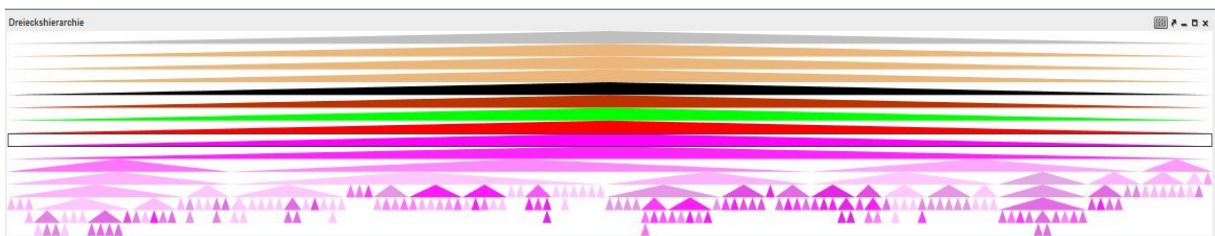


Abbildung 52: Dreieckshierarchie der HRTT-Gliederung der linken Amygdala. Auf der letzten Gliederungsebene (Blätter finden sich nach Entfernung der isolierten Knoten noch 87 Blätter.

In HRTT finden sich zahlreiche Unterkerne von Kernen, welche in LRdO genannt werden, zusätzlich zu anderen Kernen, welche LRdO nicht der Amygdala zuordnet. Für die folgenden vergleichenden Analysen werden die isolierten Knoten, so wie dies vorher für LRdO durchgeführt wurde, ebenfalls bei HRTT entfernt. Zur besseren Verdeutlichung der Komplexität von HRTT zeigt Abbildung 53 das bilaterale Amygdalanetzwerk (nach Entfernung der isolierten Knoten) in der Option „stärkster Wert“. Die entsprechende Adjazenzmatrix für LRdO ist in Abbildung 17 bereits dargestellt worden.

Tabelle 9: Vergleich der globalen Parameter von LRdO und HRTT nach Entfernung der isolierten Knoten.

<i>Parameter</i>	<i>LRdO</i>	<i>HRTT</i>
Knoten	29	135
Kanten	293	667
Selbstbezüglichkeiten	18	25
Durchschnittliche Valenz	20.207	9,881
Heterogenität	0.608	1,263
Liniendichte	26,084%	3,687%
Durchschnittliche Pfadlänge	1,61	2,938
Durchschnittliche Pfadlänge ohne Selbstbezug	1,25	1,804
Zentralität	0,421	0,327
Mittlerer Clusterkoeffizient	0,63	0,241
Small-Worldness	1,801	7,097
Modularity	0,136	0,464
Scale-Free-Eigenschaft	$\Delta=1,5$	$\Delta=1,1$
	$\gamma=0,11$	$\gamma=0,81$
	$\alpha=0,06$	$\alpha=0,16$

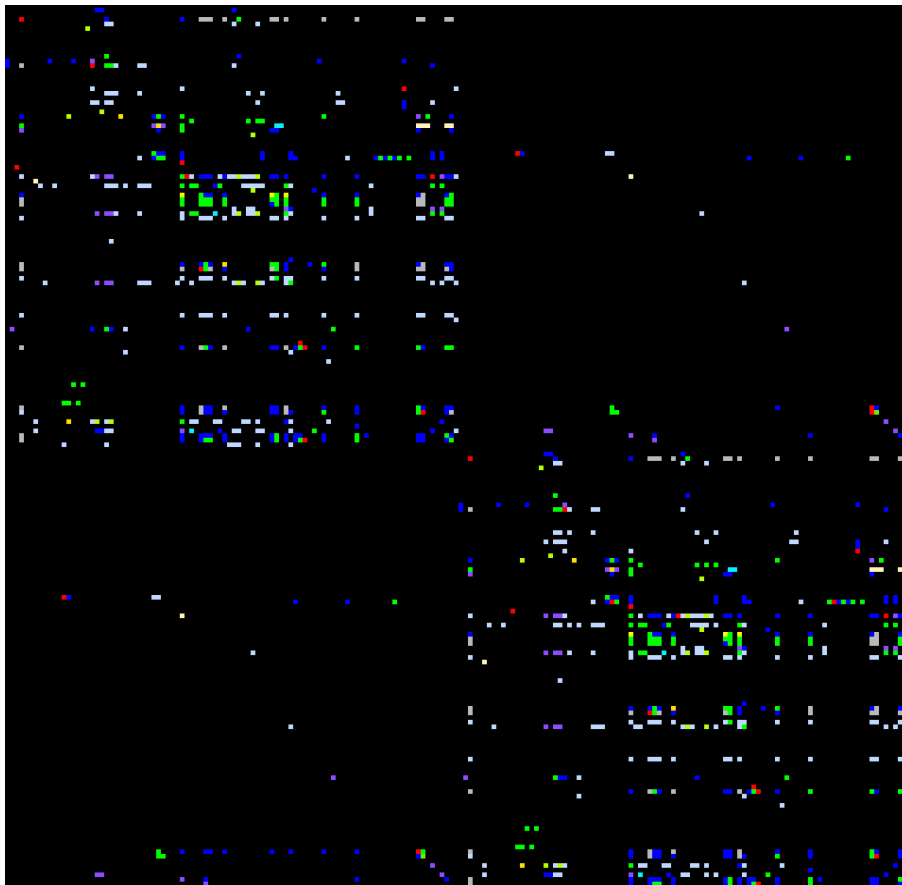


Abbildung 53: Adjazenzmatrix zum stärksten Wert der rechten und linken Amygdala nach der HRTT-Gliederung. Oben links zeigen sich die Verbindungen der linken Amygdala, unten rechts die Konnektivitäten der rechten Amygdala. Die Verbindungen im oberen rechten und unteren linken Quadranten bezeichnen kontralaterale Konnektivitäten.

Man erkennt, dass die farbigen Felder weiter auseinander liegen als bei Abbildung 17 mit der äquivalenten Darstellung zu LRdO. Dies bedingt der Effekt, dass mehr Kerne bzw. Unterteilungen von Kernen als bei de Olmos (2004) berücksichtigt wurden.

Betrachtet man die globalen Parameter von HRTT (Tab. 9), so fällt auf, dass die Valenz bei ca. 9,88 liegt. Damit ist sie nur ca. halb so groß wie die des LRdO. Die Heterogenität ist bei HRTT mit 1,263 höher als bei LRdO. Während LRdO also eher dicht und gleichmäßig verteilte Kanten aufweist, zeichnet sich HRTT eher durch weniger aber ungleichmäßig verteilte Kanten aus. Die Liniendichte ist mit 3,7% bei HRTT sehr gering (es existiert also ungefähr nur jede dreißigste mögliche Konnektivität), wohingegen die Liniendichte bei LRdO mit 36% deutlich höher ist (es existiert fast jede dritte mögliche Konnektivität). Die durchschnittliche Pfadlänge im HRTT-Netzwerk ist 2,938 (mit Selbstbezug), unter Vernachlässigung des Selbstbezuges 1,804 und damit beide deutlich größer als beim LRdO-Netzwerk, was die geringere Vernetzung von HRTT widerspiegelt.

Die Zentralität der beiden Netzwerke unterscheidet sich nur geringfügig (HRTT 0,327, LRdO 0,421). Der mittlere Clusterkoeffizient ist jedoch bei HRTT geringer (0,241) als bei LRdO (0,63). Somit existieren in HRTT nur etwa 1/4 so viele Verbindungen zwischen den Nachbarn eines Knotens, wie möglich wären, wohingegen die Nachbarn der Knoten im LRdO-Netzwerk zu ungefähr 60% miteinander verbunden sind.

Das HRTT weist eher die Small-World-Eigenschaft auf als LRdO. Ein Wert von 7,097 weist auf die stärkere Ausprägung von Clustern hin. Dies unterstreicht die Modularität, welche für HRTT mit 0,464 etwa dreimal so hoch ist wie im LRdO (0,136). Dass das HRTT-Netzwerk deutlichere Charakteristika der Skalenfreiheit aufweist als LRdO, wird besonders deutlich mit dem Vergleich der graphischen Darstellungen dieses Parameters. In Abbildung 54 ist die Ähnlichkeit zur Potenzfunktion deutlich sichtbar (im Vergleich siehe Abbildung 32). Zwar hat das LRdO-Netzwerk eine ähnliche Kantenverteilung, sobald man die Kerne bis ins letzte Blatt öffnet, dies wird der Gliederung von de Olmos (2004) dann jedoch nicht mehr gerecht. Auf der niedrigen Auflösungsstufe des LRdO ist aufgrund der sehr begrenzten Zahl der Kanten und Knoten keine Skalenfreiheit zu erkennen.

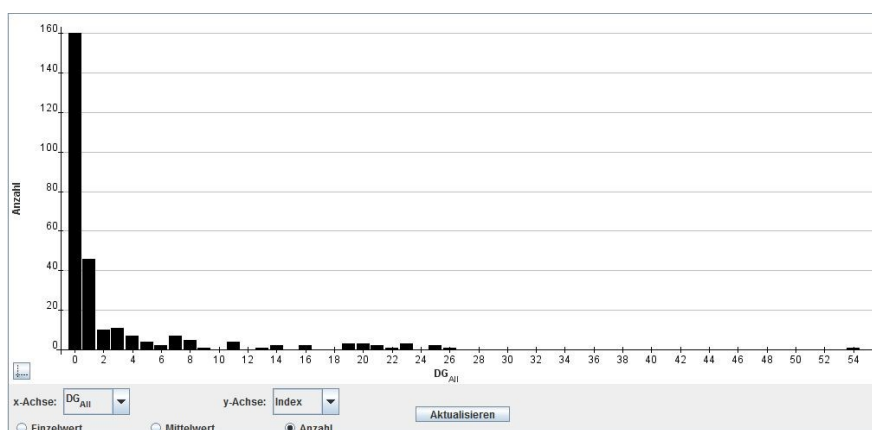


Abbildung 54: Graphische Darstellung der Skalenfreiheit des HRTT-Netzwerkes der intrinsischen Amygdalakonnektivitäten. Würde man eine Kurve durch die Balken legen, hätte diese eindeutig den Charakter einer Potenzfunktion. Dies deutet auf Skalenfreiheit hin.

Zusammenfassend wurde festgestellt, dass das HRTT-Netzwerk weniger vernetzt ist als LRdO. Dieser Unterschied spiegelt sich in den Parametern der durchschnittlichen Valenz, Liniendichte, durchschnittlichen Pfadlänge und des Clusterkoeffizienten wider. Es hat deutlichere Charakteristika eines Small-World-Netzwerkes und ist stärker skalenfrei als LRdO.

Randomisierungen	<input checked="" type="checkbox"/> Erdos Renyi	<input checked="" type="checkbox"/> Watts-Strogatz	<input checked="" type="checkbox"/> Barabasi-Albert	<input checked="" type="checkbox"/> Eipert SF	<input checked="" type="checkbox"/> modified OHO	<input checked="" type="checkbox"/> Rewiring	
Anzahl	<input type="text" value="1000"/>	<input type="text" value="1000"/>	<input type="text" value="1000"/>	<input type="text" value="1000"/>	<input type="text" value="1000"/>	<input type="text" value="1000"/>	
Parameter	<input type="text" value="0.2"/>	<input type="text" value="β"/>	<input type="text" value="0.2"/>	<input type="text" value="β"/>	<input type="text" value="1.0"/>	<input type="text" value="β"/>	
Name	Reales Netzwerk	Erdos Renyi	Watts-Strogatz	Barabasi-Albert	Eipert SF	modified OHO	Rewiring
Knoten:	134	134	134	134	134	134	134
Kanten:	666	666	666	666	666	666	666
Selbstbezüglichkeiten:	25	25	25	25	25	25	25
Isolierte Knoten:	0	0	0	14,16	11,1	0	0
Zusammenhangskompon...	2	1	1	1,42	1,04	1	1,24
Durchschnittliche Valenz:	9,94	9,94	9,94	9,94	9,94	9,94	9,94
Heterogenität:	1,257	0,307	0,219	0,893	0,955	0,534	1,257
Liniendichte	3,737%	3,737%	3,737%	3,737%	3,737%	3,737%	3,737%
Durchmesser:	8	6,67	7,88	6,39	6,44	8,09	5,99
Durchschnittliche Pfadlän...	2,938	3,205	3,849	2,784	2,848	3,755	2,623
Durchschnittliche Pfadlän...	1,804	2,853	1,821	2,263	2,392	1,847	1,997
Zentralität:	0,329	0,065	0,036	0,279	0,237	0,112	0,371
Mittlerer Clusterkoeffizient:	0,243	0,037	0,252	0,096	0,112	0,27	0,178
Small-worldness	7,097	1	5,625	2,971	3,373	6,186	5,835
Modularity	0,463	0,307	0,648	0,279	0,274	0,633	0,243
Transitivity	0,177	0,01	0,16	0,031	0,04	0,083	0,045
Global Efficiency	0,154	0,347	0,304	0,28	0,283	0,313	0,197
Local Efficiency	0,147	0,022	0,176	0,073	0,086	0,204	0,133
Directed assortativity coef...	-0,163	-0,008	0,339	-0,079	-0,055	0,147	-0,241
Scale-Free Eigenschaft:	$\Delta=1,1$ $\gamma=0,8$ $\alpha=0,16$	$\Delta=4$ $\gamma=-0,38$ $\alpha=0,02$	$\Delta=5,4$ $\gamma=1,7$ $\alpha=3,35$	$\Delta=1,9$ $\gamma=0,58$ $\alpha=0,08$	$\Delta=1,3$ $\gamma=0,61$ $\alpha=0,11$	$\Delta=1,2$ $\gamma=1,95$ $\alpha=4,59$	$\Delta=1,1$ $\gamma=0,8$ $\alpha=0,16$
Exponential approximation:	$\Delta=1,8$ $\gamma=25,58$ $\alpha=0,04$	$\Delta=4,1$ $\gamma=116,89$ $\alpha=0,05$	$\Delta=5$ $\gamma=4,99$ $\alpha=0,56$	$\Delta=1,9$ $\gamma=24,23$ $\alpha=0,04$	$\Delta=1,3$ $\gamma=23,72$ $\alpha=0,05$	$\Delta=1,7$ $\gamma=7,25$ $\alpha=0,22$	$\Delta=1,8$ $\gamma=25,58$ $\alpha=0,04$

Abbildung 55: Tabellarische Übersicht der globalen Parameter des HRTT-Netzwerkes der Amygdala im Vergleich zu 1000 Randomisierungen der Zufallsnetzwerke.

Die Degree statistics für die erweiterte Adjazenzmatrix ergibt, dass der Kern des intrinsischen HRTT-Netzwerkes mit den meisten Efferenzen der Anterior cortical nucleus ist. Er besitzt 45 Efferenzen. Eine Aussage dazu, zu welchem Knoten die meisten Konnektivitäten in den Teilbaum des intrinsischen Amygdalanetzwerkes ziehen, ist im Falle von HRTT nicht möglich, da es in der Auswahl keine erweiterbaren Teilbäume mehr gibt und somit alle die Kerne bis auf die letzte Blätterebene geöffnet sind. Der Kern mit den zweithäufigsten Efferenzen ist der *Anterior basomedial nucleus* (33 Outputs), danach kommt der Posterior basomedial nucleus. Bei LRdO handelte es sich um Me, Ce und BL. In der LRdO-Gliederung hingegen ist es möglich festzustellen, zu welchen Kernen die meisten Efferenzen in die Teilbäume des intrinsischen Amygdala-Netzwerkes ziehen, da die Gliederung auf einer relativ flachen Stufe belassen wurde (größtenteils geschlossene Teilbäume). Durch höhere Auflösung unterscheiden sich also die Kerne mit den meisten Efferenzen, was dem Effekt zu schulden ist, dass nicht mehr ganze Teilbäume sondern spezifisch einzelne Kerne betrachtet werden. Der Kern mit den meisten Afferenzen im intrinsischen HRTT-Netzwerk der Amygdala ist der *Posterior amygdaloid nucleus*, er erhält 29 Inputs von anderen Kernen der Amygdala. Der Kern mit den zweithäufigsten Afferenzen ist der Anterior cortical amygdaloid nucleus (27 Inputs), der dritthäufigste angesteuerte Kern ist der *Bed nucleus of the accessory olfactory tract* (19 Afferenzen). Bei LRdO waren es in absteigender Reihenfolge Ce, BL und Me. Zusammenfassend zur Degree Statistik ist also festzustellen, dass bei HRTT die kortikalen Kerne die meisten Verbindungen haben, wohingegen es bei LRdO durch die niedrige Gliederungsstufe die Leitkerne von CEXA, MEXA und LBNC sind.

Im Folgenden sollen die lokalen Parameter (binäre Adjazenzmatrix) von HRTT und LRdO verglichen werden (Tab. 10 zu HRTT im Anhang). Der Kern mit den meisten intrinsischen Konnektivitäten innerhalb der Amygdala ist der *Anterior cortical amygdaloid nucleus*, die zweithäufigsten Konnektivitäten hat der *Posterior amygdaloid nucleus*. Der Kern mit dem höchsten Katz-Index ist der *Posterior amygdaloid nucleus* (Katz-Index 7106), der mit dem zweithöchsten Katz-Index ist der *Anterior cortical nucleus* (7078). Der Kern mit der höchsten Eigenvektorzentralität ist der *Anterior cortical amygdaloid nucleus* (1), der zweitgrößte EC-Wert ist beim *Bed nucleus of the accessory olfactory tract* zu finden (0,926). Der Kern mit dem niedrigsten Shapley-Wert ist der *Posterior amygdaloid nucleus* (-2,532), der Kern mit dem zweitniedrigsten ist der *Supracapsular bed nucleus of the stria terminalis lateral part* (-0,91). Der *Anterior cortical nucleus* hat einen Shapley-Wert von -0,759 (Abbildung 55).

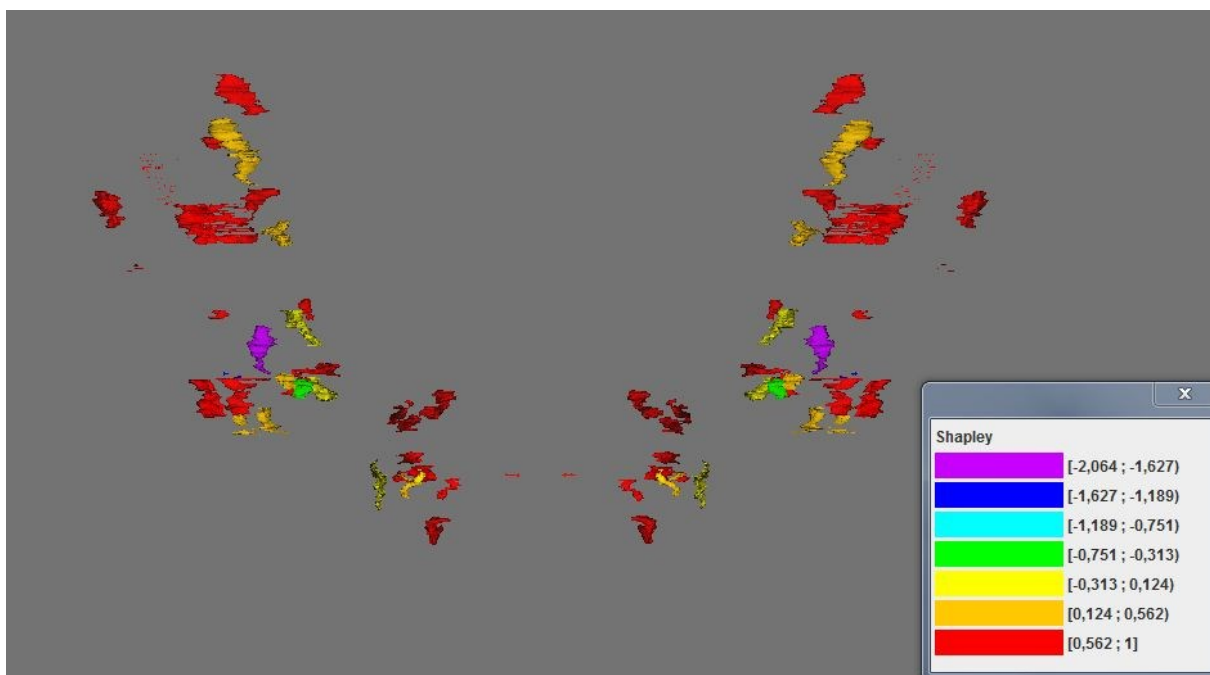


Abbildung 56: Graphische Darstellung des Shapley-Wertes der Kerne der Amygdala. Aufsicht von oben auf beide Amygdalae, die horizontal und vertikal explodiert wurden. Den niedrigsten Shapley-Wert weist in dieser Graphik der Anterior cortical nucleus auf (violett). In der Realität sind der Shapley-Wert des Posterior cortical nucleus und des Supracapsular bed nucleus of the stria terminalis lateral part zwar niedriger, diese sind bis jetzt aber noch nicht kartographiert.

Alle diese Parameter unterstreichen also die Bedeutung einiger weniger Kerne für das lokale Netzwerk der Amygdala nach dem HRTT-Modell. Diese sind der Anterior cortical nucleus und der Posterior cortical nucleus. Sie weisen nicht nur viele intrinsische Konnektivitäten, sondern auch hohe Werte für den Katz-Index und EC, sowie einen niedrigen Wert für den Shapley-Index auf. Beim LRdO-Netzwerk der intrinsischen Konnektivitäten der linken Amygdala waren es der Central amygdaloid nucleus und der Basomedial amygdaloid nucleus. Ebenfalls im Hinblick auf die extrinsische Statistik zeigen sich Unterschiede zwischen HRTT und LRdO. Der Anterior cortical nucleus ist der Kern mit den meisten bilateralen

extrinsischen Inputs (100) und den meisten ipsilateralen extrinsischen Inputs (89). Der Kern mit den meisten Inputs von der kontralateralen Hemisphäre ist der Interstitial nucleus of the posterior limb of the anterior commissure (14). Der Anterior cortical nucleus ist der Kern mit den meisten extrinsischen Outputs (135 Efferenzen), davon gehen 116 nach ipsilateral. Der Kern mit den meisten extrinsischen Outputs nach kontralateral ist Bed nucleus of the stria terminalis fusiform part (Fusiform nucleus, 30 Konnektivitäten nach kontralateral). Die Inputs und Outputs in die Teilbäume der Knoten sind im Falle des HRTT-Netzwerkes identisch mit den allgemeinen Parametern, da das Netzwerk auf der Blattebene betrachtet wird. Während also der ACo in der HRTT-Amygdala eine zentrale Stellung für ipsilaterale und Fu bzw. IPAC für kontralaterale Verschaltungen einzunehmen scheinen, stellten sich BM und ACo bei der extrinsischen Statistik des LRdO als besonders stark vernetzt mit der ipsilateralen Hemisphäre und Me, BL und BM für die kontralaterale Hemisphäre heraus.

Vergleicht man die Motive innerhalb der Amygdala von HRTT und LRdO, so zeigen beide, wie auch zu erwarten ist, die größte Gemeinsamkeit mit dem Rewiring-Zufallsnetzwerk (Abbildung 57). Beim HRTT Netzwerk ist das häufigste Motiv das der Divergenz (Motiv a/1), das zweithäufigste ist das Motiv Kette mit Reziprozität (4/d). Das seltenste Motiv ist der Kreis (7/g). Bei LRdO ist das häufigste Motiv die Kette mit Reziprozität (4/d), das zweithäufigste das Motiv der vollständigen Reziprozität (12/m), das seltenste genau wie in HRTT das Motiv der Kette (7/g) (Abbildung 43). In der Abbildung 58 wurde jeweils die absoluten Häufigkeiten der Motive wiedergegeben. In LRdO lassen sich insgesamt zwar viel weniger absolute Motive finden, interessant ist jedoch, dass die komplexen Motive 9, 12 und 13 in fast gleicher Häufigkeit vorkommen wie bei HRTT. Die Motive 9, 10 und 12 sind in LRdO sogar häufiger als in HRTT (trotz der kleineren Gesamt-Kanten- und Knotenzahl).

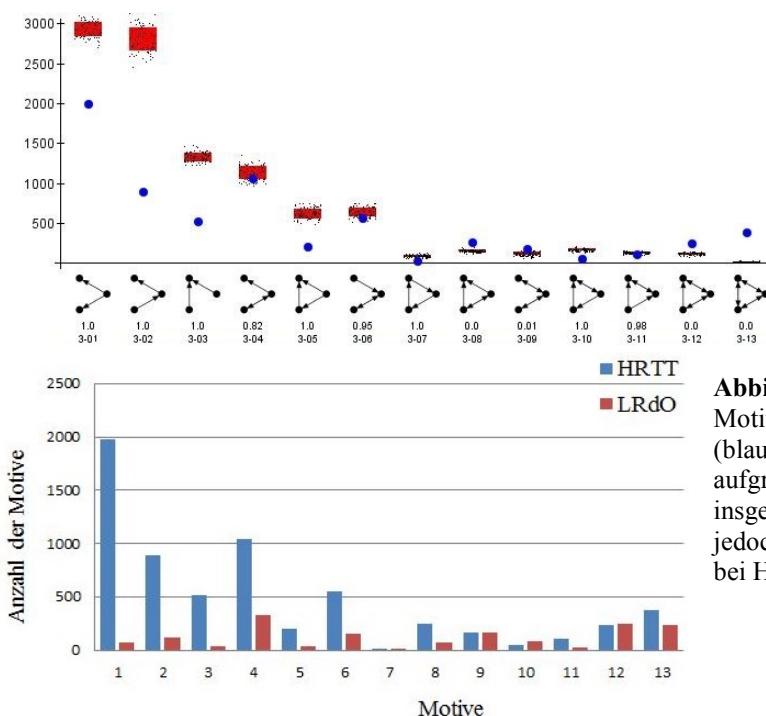


Abbildung 57: Graphische Darstellung der Motive innerhalb des intrinsischen Netzwerkes der Amygdala nach HRTT (blaue Punkte) im Vergleich zum Rewiring-Modell (rote Kästen). Einfache Motive (1-3) kommen in der HRTT Amygdala signifikant weniger häufig vor, wohingegen komplexere Motive (12 und 13) signifikant häufiger auftreten.

Abbildung 58: Vergleich der Anzahl der Motive innerhalb der Amygdala nach HRTT (blau) und LRdO (rot). Bei LRdO kommen aufgrund der viel geringeren Kennzahl natürlich insgesamt viel weniger oft die Motive vor, jedoch Motiv 9 und 12 etwa gleich häufig wie bei HRTT.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich das HRTT- und das LRdO-Netzwerk der Amygdala in vielen Punkten unterscheiden. Dieses ist vor allem auf die unterschiedliche Granularität der Netzwerke zurückzuführen. Während HRTT, welches durch Auswertung der Tract-Tracing Studien entstand, sehr fein untergliedert ist und aus vielen Blättern besteht, so ist das Netzwerk der Amygdala nach Gliederung von de Olmos (2004) (LRdO) eine sehr grobe Einteilung des Mandelkerns und besteht nur aus wenigen Blättern. Analysen bezüglich der Skalenfreiheit sind im HRTT-Netzwerk aussagekräftiger als im LRdO-Netzwerk – auch hier spielt die größere Zahl von Knoten eine bedeutende Rolle. Ein Vorteil des LRdO-Netzwerkes ist seine kleinere Größe (Übersichtlichkeit) sowie Verlässlichkeit und Dichte der Informationen, die bei HRTT nicht gegeben ist. Dafür lassen sich aber detaillierte Netzwerkanalysen nicht zuverlässig durchführen. HRTT ist zwar aus einer feineren Gebietsunterteilung aufgebaut, aber dafür komplexer und viel schwieriger zu erfassen. Es ist aufgrund seiner Größe eher für umfassende automatisierte und exakte Netzwerkanalysen geeignet. Das Problem unbekannter Relationen, welches in der Diskussion noch weiter erläutert werden soll, kommt bei der iterativen Auswertung besonders zum Tragen. Innerhalb von HRTT existieren parallel verschiedene Bezeichnungen für Kerne, die eventuell identisch sind.

3.3.7 Reziprozitäten, spezifische Pfade und Vulnerabilität der basolateralen Amygdala

Die basolaterale Amygdala (BLA) ist ein Kerngebiet, welches relativ häufig in Tierexperimenten läsioniert oder pharmakologisch beeinflusst wird (Eskow Jaunarajs et al. 2010; Chen et al., 2011; Chen et al., 2011a). Daher wird die Konnektivität der BLA im Folgenden genauer analysiert. Es wurde eine niedrigaufgelöste Selektion von Regionen vorgenommen, um die konnektionale Struktur der Gebiete (SNC, CPu und Hippokampus), die häufig in funktionellen BLA Studien erwähnt werden, darzustellen (Abbildung 59).

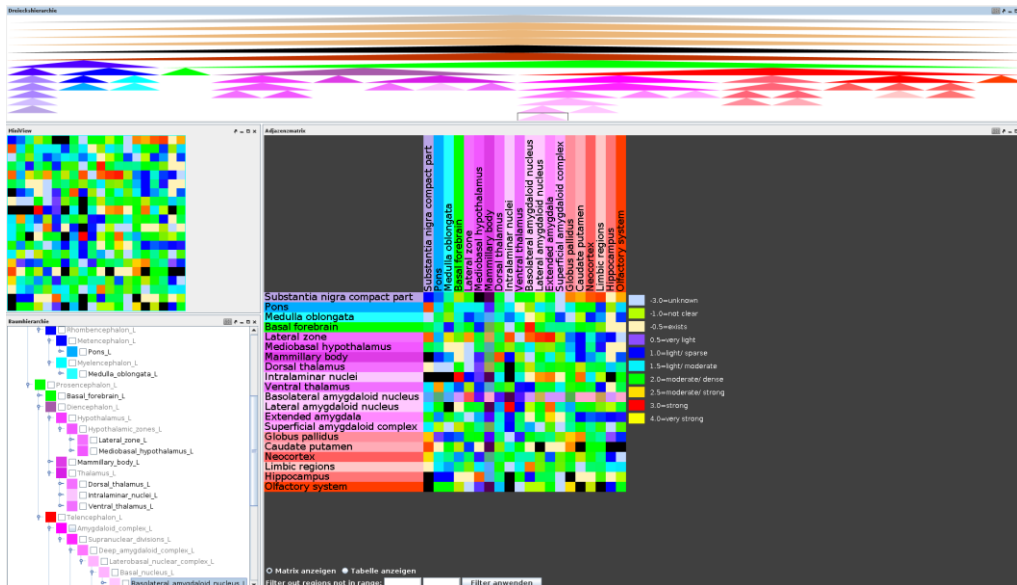


Abbildung 59: Adjazenzmatrix der Gebietsauswahl für die BLA Analyse. Die Zeile Basolateral amygdaloid nucleus ist mit einem transparenten violetten Balken markiert.

In der gewichteten Adjazenzmatrix ist die intensive Verbindung der BLA mit allen Regionen zu erkennen. In der Einleitung wurden die BLA-Funktionen im Zusammenhang mit der Substantia nigra pars compacta, dem Caudatus-Putamen Komplex und dem Hippokampus hervorgehoben, die in dem Konnektom bestätigt werden können. Da in der niedrig aufgelösten Gebietsselektion die meisten Gebiete reziproke Verbindungen aufweisen (Abbildung 60), wurden sämtliche Afferenten und Efferenten zu allen BLA Gebieten selektiert und um zwei Auflösungsebenen reduziert (Abbildung 61). Hier kommen nun spezifischere reziproke Verbindungen zwischen BLA, SNC und CPu zur Darstellung. Der Unterschied zwischen vollständiger Adjazenzmatrix (Abbildung 61a) und Adjazenzmatrix reziproker Verbindungen (Abbildung 61b) zeigt, dass die meisten Verbindungen reziprok sind und sogar kontralaterale reziproke Verbindungen existieren (Abbildung 62).

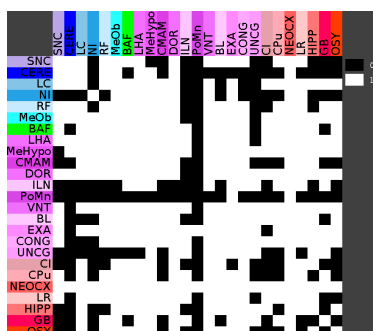


Abbildung 60: Die reziproken Verbindungen der grob aufgelösten BLA-Adjazenzmatrix sind sehr häufig, da reziproke Verbindungen in relativ tiefen und nicht geöffneten Teilbäumen berücksichtigt werden.

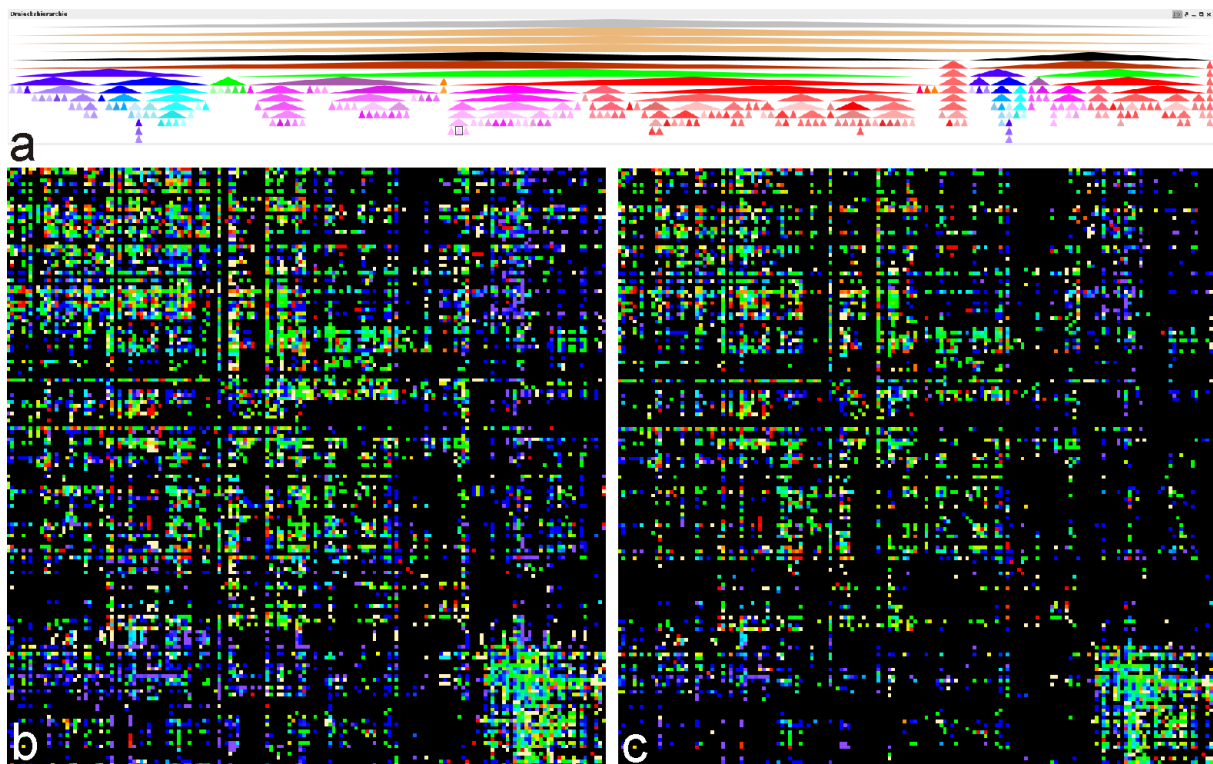


Abbildung 61: a) Gebiete mit Afferenzen zur Amygdala und Efferenzen zu Gebieten außerhalb der Amygdala mit anschließender Reduktion von 2 Gliederungsebenen zeigen eine links- und rechtshemisphärische Gebietsauswahl. b) Die gewichtete Adjazenzmatrix ohne Selektion von Reziprozitäten und c) mit allen reziproken Verbindungen. Eine starke reziproke konnektionale Struktur wird sichtbar.

In der Arbeit von Castro et al. (2010) wurden antidepressive bzw. fördernde Effekte der BLA auf die hippokampale Zellproliferation ebenfalls mittels einer BLA-Läsion nachgewiesen, so dass sich die Frage stellt, ob es im Konnektom spezifische Pfade von der BLA zum Hippokampus und speziell zum *Gyrus dentatus* gibt. Eine direkte Verbindung von einem beliebigen Untergebiet der BLA zum *Gyrus dentatus* scheint entweder nicht zu existieren oder wurde bislang noch nicht nachgewiesen. Stattdessen gibt es eine Verbindung von der BLA zum *Magnocellular basal forebrain neuronal complex* (max. Gewicht: 3) und über diese Zwischenstation eine Verbindung (max. Gewicht: 1) zum *Gyrus dentatus*.

Name	Outdegree (Teilbaum)	Maximum	Ziel	Indegree (Teilbaum)	Maximum	Quelle	Selbstbezügliche...
Dorsal thalamus_L	3619	1970	Neocortex_L	3478	866	Neocortex_L	126
Neocortex_L	2896	866	Dorsal thalamus_L	3225	1970	Dorsal thalamus_L	3850
Medulla oblongata_L	2216	659	Dorsal thalamus_L	1843	402	Pons_L	556
Pons_L	2023	551	Dorsal thalamus_L	1570	432	Medulla oblongata_L	357
Mediobasal hypothalamus_L	1825	346	Medulla oblongata_L	1296	207	Extended amygdala_L	429
Basal forebrain_L	1296	200	Neocortex_L	1396	278	Mediobasal hypothalamus_L	152
Extended amygdala_L	1277	286	Medulla oblongata_L	1618	253	Superficial amygdaloid compl...	284
Superficial amygdaloid complex_L	1193	253	Extended amygdala_L	989	120	Basal forebrain_L	394
Limbic regions_L	922	184	Dorsal thalamus_L	785	277	Dorsal thalamus_L	60
Lateral zone_L	813	146	Medulla oblongata_L	582	82	Mediobasal hypothalamus_L	20
Ventral thalamus_L	598	204	Dorsal thalamus_L	728	108	Neocortex_L	38
Hippocampus_L	541	110	Superficial amygdaloid comple...	475	116	Superficial amygdaloid compl...	30
Globus pallidus_L	381	108	Dorsal thalamus_L	415	57	Dorsal thalamus_L	16
Mammillary body_L	371	110	Dorsal thalamus_L	308	56	Mediobasal hypothalamus_L	4
Basolateral amygdaloid nucleus_L	338	100	Neocortex_L	425	83	Neocortex_L	1
Lateral amygdaloid nucleus_L	234	62	Neocortex_L	364	98	Neocortex_L	13
Substantia nigra compact part_L	197	46	Dorsal thalamus_L	131	23	Extended amygdala_L	4
Olfactory system_L	195	82	Superficial amygdaloid comple...	361	87	Superficial amygdaloid compl...	26
Caudate putamen_L	154	51	Globus pallidus_L	942	351	Neocortex_L	0
Intralaminar nuclei_L	92	34	Neocortex_L	250	149	Neocortex_L	0

Abbildung 62: Die Zusammenfassung der Adjazenzmatrix ergibt, dass die BLA die meisten Efferenzen (100 von 338) zu neokortikalen Regionen sendet und die meisten Afferenzen (83 von 425) aus neokortikalen Regionen stammen.

Unter Robustheit oder Vulnerabilität eines Netzwerkes wird hier die quantitative Änderung der mittleren Nähe (closeness) zwischen den Knoten beim Entfernen eines oder mehrerer Knoten verstanden. Wird ein wichtiger Knoten, der von vielen kürzesten Pfaden passiert wird entfernt, ist die Wahrscheinlichkeit groß, dass die Knoten sich „voneinander entfernen“ bzw. durchschnittlich mehr Kanten benötigt werden, um einen kürzesten Pfad zwischen zwei Knoten zu finden. Eine Robustheits- bzw. Vulnerabilitätsanalyse einer Adjazenzmatrix, die so dicht besetzt ist wie in (Abbildung 59) ist nicht sinnvoll, da die Entfernung einer einzelnen Region nur geringe Auswirkungen auf die Stabilität des Netzwerkes hat. In einer dünner besetzten Matrix (sparse matrix), wie sie bei dem unilateralen intrinsischen Amygdalanetzwerk (129 Knoten, 680 Verbindungen) vorliegt, lässt sich mit der Entfernung der Regionen untereinander die Robustheit des Netzwerkes und die Bedeutung einzelner Regionen für das Netzwerk beurteilen. Der ventrale basolaterale Kern (BLV) (1,155%: Abnahme der mittleren Nähe (closeness) zwischen den Regionen bei Entfernung dieser Region) und der posteriore basolaterale Kern (BLP) (5,081%) haben relativ große Bedeutung für die Robustheit des Netzwerkes. Wird BLV entfernt nimmt die Bedeutung von BLP zu (7,418%) und wenn BLP entfernt wird steigt sie bei BLV (3,588%). BLV und BLP „teilen“ sich die kürzesten Wege, welche durch sie verlaufen. BLV hat 13 (Shapley Wert 0,209) und BLP 24 (Shapley Wert -0,999) Afferenzen und Efferenzen. Werden nun sämtliche Untergebiete der BLA entfernt (nur noch BLA als übergeordnete Region ist vorhanden), dann nimmt die Bedeutung von BLA stark zu (12,187). Interessant ist nun, dass BLA den kleinsten Shapley Wert von -2,635 hat aber nur an 4. Stelle 40 Afferenzen und Efferenzen besitzt (Anterior cortical amygdaloid nucleus: 75, Shapley -0,892; Posterior amygdaloid nucleus: 46, Shapley -2,551; Anterior basomedial nucleus: 40, Shapley -0,258). Die Robustheit kann zum einen für die Entfernung von Regionen und zum anderen für die Entfernung von Verbindungen berechnet werden. Die Vulnerabilitätsmatrix (Abbildung 63) für das intrinsische Amygdala-Konnektom weist eine spezielle Verbindung vom *Bed nucleus of the stria terminalis lateral division ventral part* zu BLP auf, die den maximalen Wert der Matrix von 1,871% besitzt.

Neben der großen Bedeutung der BLA und ihren beiden Unterkernen BLV und BLP fand sich in der extrinsischen statistischen Analyse (Abbildung 62), dass die BLA mehr kortikale Efferenzen und Afferenzen besitzt als zu anderen übergeordneten Gebieten (Thalamus, Hypothalamus, Medulla oblongata u.a.). BLA ist offenbar sowohl für die interne Netzwerkstruktur der Amygdala wichtig, als auch für die Aufnahme und Verteilung kortikaler Verbindungen.

Es soll darauf hingewiesen werden, dass der *Anterior cortical amygdaloid nucleus*, *Anterior* und *Posterior basomedial nuclei* und der *Posterior amygdaloid nucleus* zwischen 38 bis 73 Afferenzen und Efferenzen besitzen und damit deutlich stärker vernetzt sind als BLP und

BLV. Allerdings sind für diese Regionen interessanterweise, obwohl sie deutlich mehr Affenzen und Efferenzen besitzen, kaum funktionelle und Läsionsstudien verfügbar.

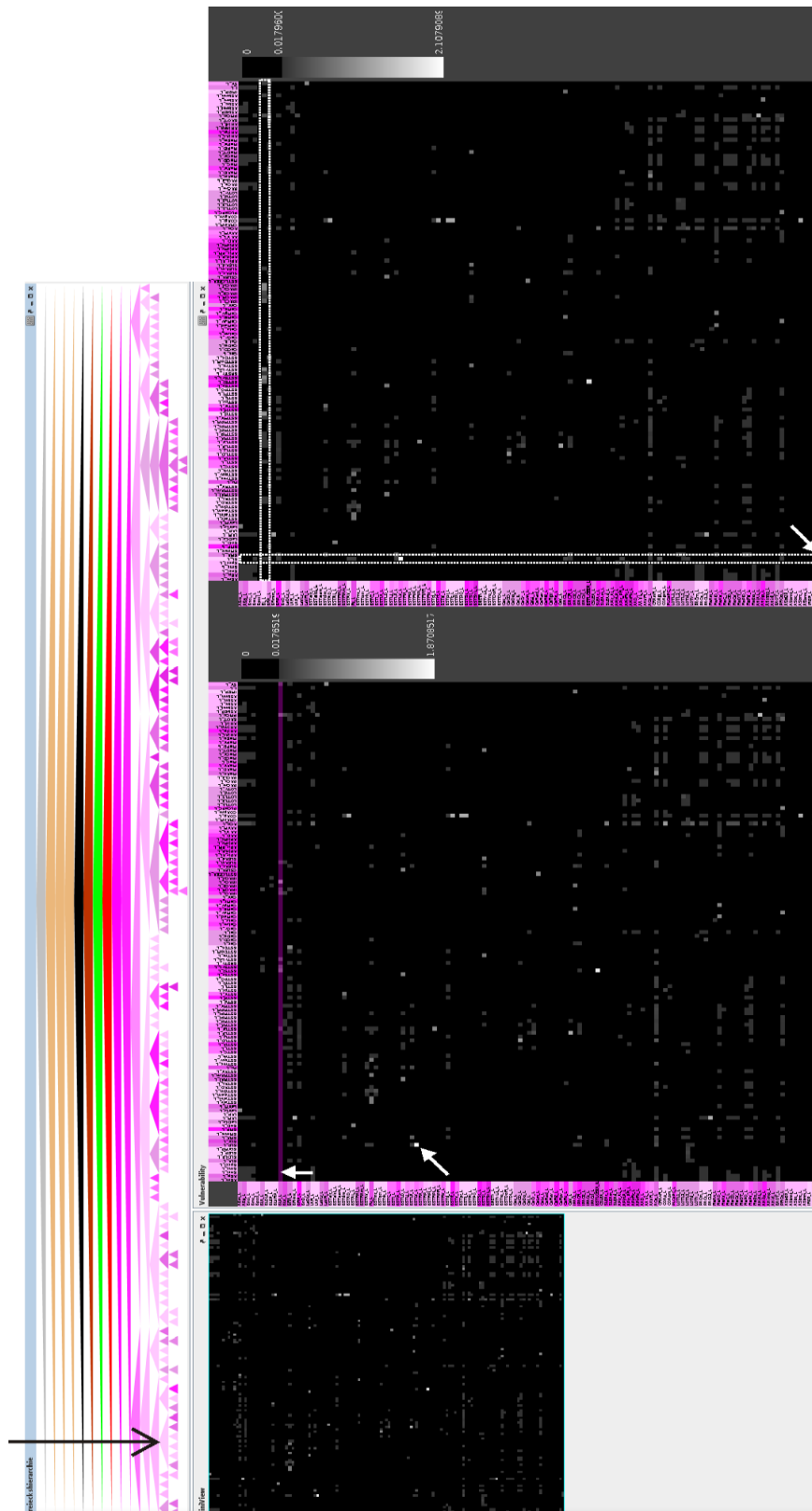


Abbildung 63: Intrinsisches Amygdalanetzwerk mit teilweise reduzierten Teilbäumen. Der Pfeil in der Dreieckshierarchie zeigt auf die BLA. Die linke Vulnerabilitätsmatrix enthält die Untergebiete von BLA. Die BLP Efferenzen-Zeile ist violett markiert (gerader weißer Pfeil). Der schräge weiße Pfeil zeigt auf die Verbindung dessen Entfernung die stärkste Abnahme der Nähe zwischen den Regionen bewirkt. In der rechten Vulnerabilitätsmatrix wurden sämtliche Unterregionen von BLA entfernt. Die Verbindung zwischen dem Subventricular nucleus (schräger Pfeil) und BLA bekommt nun neben der zuvor schon wichtigen Verbindung zwischen Bed nucleus of the stria terminalis lateral division ventral part zu BLP eine gleichgroße maximale Bedeutung (2,11%).

4 Diskussion

In der Diskussion sollen zunächst die wichtigsten Parameter des LRdO und HRTT-Netzwerkes zusammengefasst und Unterschiede herausgestellt werden. Anschließend erfolgt eine kritische Betrachtung der Methode (Tract-Tracing-Studien) und der eigenen Ergebnisse. Es werden andere Arbeitsansätze diskutiert und Alleinstellungsmerkmale der Thematik herausgearbeitet. Abschließend soll ein methodischer Ausblick und Möglichkeiten zur Weiterarbeit mit der Thematik gegeben werden.

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

LRdO ist eine überschaubarere Gliederung des Mandelkernes mit einer hohen intrinsischen Vernetzung, welche aus 32 Kernen auf 6 Gliederungsstufen besteht. Das HRTT-Netzwerk der Amygdala hingegen ist ein großes Netzwerk mit vielen Konnektivitäten, welches sich über 9 Gliederungsebenen erstreckt und insgesamt 278 Kerne beinhaltet. Wichtige Kerne innerhalb der Amygdala nach der Gliederung von de Olmos (2004) (LRdO) sind der Basomedial amygdaloid nucleus, der Central amygdaloid nucleus für den extrinsischen Input und Output, der Medial amygdaloid nucleus und der Basolateral amygdaloid nucleus für den extrinsischen Output. Sie sind intensiv intrinsisch vernetzt und haben Katz-Werte, EC- und Shapley-Werte, die für eine große Bedeutsamkeit dieser Regionen im Amygdalanetzwerk sprechen.

Die wichtigsten Kerne für das intrinsische Netzwerk der Amygdala nach der HRTT-Methode sind der Anterior und Posterior cortical nucleus. HRTT ist größer sowie weniger stark vernetzt und zeigt bei der Auswertung der globalen Netzwerkparameter Eigenschaften, welche im kleinen LRdO nicht so deutlich erkennbar sind. Beispielhaft soll hier noch einmal die Small-Worldness und Skalenfreiheit genannt werden. Wie Barabási und Bonabeau (2004) bemerkten, ist für das (menschliche) Gehirn eine Skalenfreiheit noch nicht nachgewiesen. Eine Analyse der Verteilung der Zahl der Konnektivitäten an den Knoten der Amygdala hat im intrinsischen Netzwerk der Amygdala nach der Gliederung von de Olmos (2004) keine Ähnlichkeit mit der Potenzfunktion, was gegen eine eindeutige Skalenfreiheit spricht. Öffnet man jedoch die Gliederung bis auf die Ebene der letzten Blätter (Abbildung 64), so ergibt sich ein Verlauf, welcher der Potenzfunktion ähnelt. Da dies der sehr grobgranulären (Low Resolution) Gliederung von de Olmos (2004) nicht mehr entspricht, handelt es sich bei diesem Netzwerk also um ein eher skalierbares Netzwerk. Ebenso weist die Amygdala nach der Einteilung von Pitkänen (2000) eine relativ geringe Gliederungsauflösung (ungeöffnete Teilbäume) auf und keine Skalenfreiheit. Die Verteilung der Kanten ähnelt eher einer Poisson-Verteilung (siehe Abbildung 67 im Abbildungsanhang).

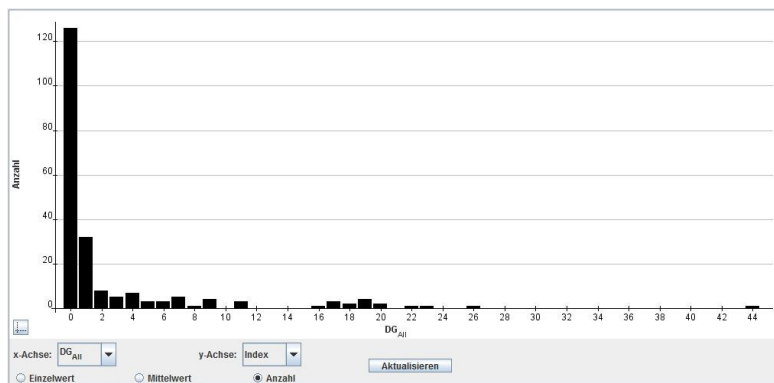


Abbildung 64: Diagramm Skalierungsfreiheit des intrinsischen Netzwerkes der Amygdala nach der Gliederung von de Olmos (2004), wenn man die Kerne der Gliederung bis auf alle Blätter öffnen würde. Nun ist die Skalierungsfreiheit anhand der Annäherung an die Potenzfunktion zu erkennen.

Direkte Vergleiche zwischen den beiden Netzwerken sind aber eher schwierig, da LRdO viele versteckte (nicht erweiterte) Teilbäume beinhaltet, in denen ausgewertet werden kann, HRTT jedoch tatsächlich auf der Blätter-Ebene betrachtet wird.

Weiterführende Analysen wie die Berechnung der Distanz konnten aufdecken, dass bedeutsame Kerne eher über wenige Kanten erreicht werden können (geringe Distanz), wohingegen Kerne, die für das intrinsische Netzwerk weniger bedeutsam erscheinen, durch eine längere Distanz zueinander gekennzeichnet sind. Es ist anzunehmen, dass eine größere Distanz zu einer höheren Wahrscheinlichkeit der Modifikation von Signalmustern zwischen der Ursprungsregion und der Zielregion führt.

4.2 Kritische Betrachtung der Methode (Auswertung der Tract-Tracing-Literatur)

Für die vorliegende Arbeit wurden Tract-Tracing-Studien an adulten Ratten ausgewertet. Die Tract-Tracing-Methodik ist jedoch nicht ohne Limitationen. Bei der Auswertung der Literatur sind einige Unterschiede bezüglich der Durchführung von Tract-Tracing-Studien deutlich geworden, die die Vergleichbarkeit von Ergebnissen zwischen unterschiedlichen Studien relativieren. Im Folgenden werden 9 bedeutsame Punkte nacheinander besprochen.

- Die *Auswahl der Versuchstiere* ist ein erster Schritt. Ausgewertet wurde unabhängig vom Geschlecht und der Rasse, welche jedoch Einfluss auf die Ergebnisse haben könnten.
- Auch die *Wahl der Tracersubstanz* ist bedeutsam. Ein unidirektionaler Tracer ist einem bidirektionalen überlegen, da die vermutliche Richtung der Informationsübertragung selektiv abgebildet wird, wohingegen bidirektionale Tracer in einigen Fällen zwar die Anwesenheit einer Verbindung zwischen zwei Kernen anzeigen können, jedoch die Frage nach der Richtung offen bleibt, sofern die Autoren nicht explizit beschrieben, ob sie markierte Perikaryen und/oder axonale Terminalen beobachtet haben.
- Die *Identifikation des Injektionsortes* ist nicht immer eindeutig beschrieben. Nicht selten wurden in den Publikationen, bei denen u.a. eine Druckinjektion durchgeführt wurden, Regionen, die nahe am gewünschten Injektionsort lagen, ebenfalls partiell oder komplett angefärbt, was dann zur Detektion von Konnektivitäten dieser Nachbarareale führte. Oft jedoch war die Konzentration in der Nachbarregion wiederum nicht hoch genug, um deren

Verbindungen ebenfalls zuverlässig anzufärben. In der vorliegenden Arbeit wurde versucht Verbindungen der Nachbarregionen, welche als zuverlässig und beständig beschrieben wurden, ebenfalls in den Tabellen zu berücksichtigen, bei unpräzisen oder nicht eindeutigen Angaben wurde in dubio darauf verzichtet.

- Auch das *Labelling des Targets* ist in vielen Publikationen nicht eindeutig. Stephan et al. (2000) haben eine qualitative Klassifikation eingeführt, um den Grad der Anfärbung zu erfassen und damit Uneindeutigkeiten zu dokumentieren und den Vergleich unterschiedlicher Tracing-Studien zu gewährleisten. Die Markierung einer Region kann entweder nicht vorhanden sein (N, in diesem Fall war die Auswertung eindeutig), ein Kerngebiet partiell (P) oder mindestens partiell (X, hierbei ist die teilweise Anfärbung eines Kerngebietes gemeint, deren Umfang jedoch nicht eindeutig bestimmt ist und unter Umständen auch komplett sein könnte) bzw. komplett (C) erfasst haben. In den letzten drei Fällen wurde die Konnektivität jeweils eingetragen (Abbildung 65).

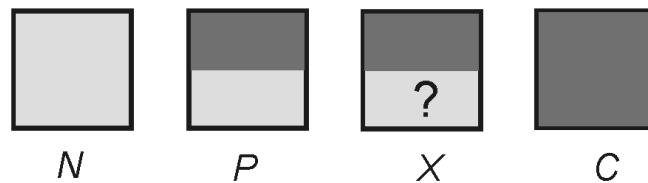


Abbildung 65: Graphische Darstellung des Ausmaßes der Markierung eines Areals mittels Tracer. N = keine Anfärbung, P = partielles Labelling, X = mindestens partielles Labelling, C = komplette Anfärbung. Abbildung modifiziert nach Stephan et al., 2000.

Problematisch ist jedoch hier, dass in der Dokumentation der Tract-Tracing-Studien 1) nicht alle hierfür notwendigen Informationen aufgeführt werden, um eine qualitative Klassifikation konsequent über alle auszuwertenden Studien durchzuführen und 2) erhebliche Unterschiede der mikroskopischen Fotodokumentation bestehen (Ausschnitte, Übersichten, uneindeutige und fehlende Gebietsbezeichnungen und Abbildungen aber eindeutige Bezeichnungen in Text oder Tabellen).

- Eine längere *Einwirkzeit* (*Überlebenszeit* (ÜLZ) des Tieres) der Tracersubstanz kann einen Einfluss auf die beobachteten und dokumentierten Verbindungen in den Publikationen haben. Sie erlaubt, auch feinere Verbindungsfasern zu erfassen und hat damit das Potenzial mehr und auch höher-gewichtige Verbindungen zu beschreiben, da die Nervenzellaxone mehr Zeit zum aktiven Transport der Tracersubstanz haben und so das Gewicht einer Verbindung überschätzt, bzw. bei kürzerer ÜLZ unterschätzt werden kann. Andererseits, sind einige Quell- und Zielregionen sehr weit räumlich voneinander entfernt, muss eine ausreichend lange ÜLZ berücksichtigt werden. Hier soll beispielhaft an Verbindungen zwischen zerebralen und spinalen Regionen gedacht werden. Während einige Arbeitsgruppen Verbindungen z.B. zwischen spinalen und amygdalären Neuronenpopulationen untersuchen und deren Existenz verneinen, könnten andere Arbeitsgruppen deren Existenz durch eine ausreichend lange ÜLZ bestätigen.

- Auch in den Einzelheiten der *Applikationsmethode* finden sich potenzielle Fehlerquellen. Die konkurrierende Anwendung von manueller und automatisierter Applikation, unterschiedliche Wartezeiten nach Tracer-Applikation und Vorgehensweisen bei der Retraktion des Injektionswerkzeuges, welches ebenfalls variieren kann, beeinflussen die Darstellung von Verbindungen und damit die Konnektomdaten.
- Ebenso denkbar ist ein Einfluss der *Konzentration des applizierten Tracers* und dessen *Volumen* auf die Ergebnisse. Hochkonzentrierte und großvolumige Farbstoffe färben potenziell mehr Verbindungen an, werden aber auch, v.a. im Falle des größeren Volumens zu mehr Kollateralschäden und damit mehr uneindeutigen Verbindungen führen. Gute Ergebnisse lassen sich bei der Verwendung eines kleinen Volumens eines höher dosierten, spezifischen Tracers vermuten.
- Durch Anlegen von Gleichstrom via Mikroelektroden (*Iontophorese*) soll der Transport der Tracersubstanz erleichtert und beschleunigt werden. Dies führt potenziell dazu, dass Verbindungen stärker angefärbt werden, als sie wirklich sind, bzw. wiederum der Farbstoff in Nachbarregionen „gezogen“ wird und dort zu falschen oder diffusen (Diffusions-Artefakte) Markierungen führt. Die Zeiten für die Iontophorese variieren in den Publikationen von 10 bis 60 Minuten, eine standardisierte Zeit wird nicht eingehalten.
- Bei einigen Studien wurden *durch den Injektionsort ziehende Fasern* verletzt und dann von der Tracersubstanz angefärbt. Auch diese methodische Ungenauigkeit birgt die Gefahr, dass Konnektivitäten ermittelt werden, die nicht von der eigentlichen, gewünschten Source ausgehen, sondern von den Passing Fibers.

Weitere Probleme, die auch schon in der Dissertation von Kamper (2004) angesprochen wurden, sind das *Parzellierungsproblem* und das Problem unbekannter Relationen. Unter dem Parzellierungsproblem versteht man die variierende Einteilung von Hirnregionen bei verschiedenen Autoren (z.B. Definition der Unterkerne des Central amygdaloid nucleus). Das Problem *unbekannter Relationen* wurde bereits in der Einleitung angesprochen und besteht darin, dass durch unterschiedliche Nomenklaturen eindeutige Zuordnungen von Kernen zueinander nicht immer getroffen werden können. Gebiete verschiedener Nomenklaturen können unterschiedliche Beziehungen zueinander haben (Abbildung 66). So wird beispielsweise der Lateral nucleus bei Pitkänen (2000) dem Laterobasal complex zugeordnet, der in der Tract-Tracing Literatur der Amygdala häufig beschriebene Basolateral nucleus wird jedoch als Basal nucleus und der Basomedial nucleus als Accessory basal nucleus bezeichnet. Ein weiteres Beispiel ist die Zuordnung des Medial amygdaloid nucleus zur Centromedial group bei Sah et al. (2003), um mehr funktionelle Gliederungsaspekte zu verwenden. Das Problem unbekannter Relationen zeigt sich beispielsweise bei der Relation der Amygdalohippocampal area und des Posterior nucleus amygdala.

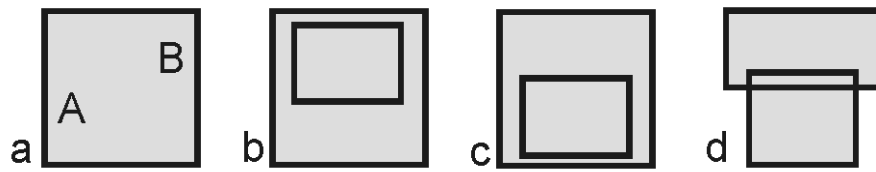


Abbildung 66: Visualisierung des Problems der unbekannten Relationen. Die unterschiedlichen Felder symbolisieren Gebiete aus verschiedenen Nomenklaturen und deren mögliche Beziehungen zueinander. Die Gebiete können identisch sein (a), ein Gebiet Subareal des anderen (b), es kann größer als das andere sein (c), die Regionen können überlappen (d) (modifiziert nach Stephan et al., 2000).

Solange man sich entscheidet mit einem Nomenklatur-basierten, also nicht koordinatenbasierten Stereotaxie-System zu arbeiten, wird man bei der Auswertung von Literatur diesen Problemen gegenüberstehen. Kamper versucht das Problem in seiner Dissertation (2004) durch *Objektive Relationale Transformation (ORT)* zu lösen. Dabei setzt er in Publikationen beschriebene Hirngebiete mit Hilfe eines Relation Codes (Abb. 55, I = identical, S = subareal, L = ein Substrat ist Subareal des anderen, O = overlap) in Relation zu einer bevorzugten Nomenklatur (Casati et al., 1999; Rosse et al., 2008; Baldock et al., 2008). Die Originalaussagen aus der Literatur werden gesammelt und in Form von Primärdaten (Rohdaten) in eine relationale Datenbank überführt. Diese Primärdaten werden dann analysiert, gemittelt, genormt und miteinander verglichen. Redundante Daten (identische Konnektivitäten wurden in verschiedenen Studien beschrieben) werden zusammengefasst und mit Hilfe eines *PD-Codes* (Precision of Data-Code, Tab. 11 im Anhang) (Stephan et al., 2000) gefiltert. Der PD-Code bezeichnet die Zuverlässigkeit der Daten, welche umso höher ist, je mehr Überprüfungsmöglichkeiten (Beschreibung, tabellarische Daten, Bilder etc.) für eine Konnektivität in einer Publikation verfügbar sind. Die integrierten Daten werden dann der ORT unterzogen, was zu transformierbaren, also vergleichbaren Daten führt, die in beliebigen Nomenklaturen abgebildet werden können. Die Transformation der Daten kann aber nur auf einer sehr groben Gliederungsebene der ausgewählten Hirnregionen stattfinden, wie es entsprechend im CoCoMac-Projekt der Fall ist (3 Ebenen, also noch größer als die der Amygdalagliederung nach de Olmos (2004) mit 6 Ebenen). Durch die Modifikation steigt die Fehlerwahrscheinlichkeit für Irrtümer bezüglich der Integration der Daten, insbesondere der Gebietsklassifikation an. Ferner ist es eher wahrscheinlich, dass in zahlreichen Publikationen die erforderlichen Informationen für eine Klassifikation mittels PD-Code gar nicht, nur partiell oder widersprüchlich vorhanden sind. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, ein möglichst hoch auflösendes Konnektom der Rattenamygdala zu erstellen. Um eine sehr feingranuläre Ontologie zu entwickeln war es deshalb notwendig, die umfangreichen Daten zu akkumulieren und genau die Daten der Studien auszuwerten, die am häufigsten in Tract-Tracing-Studien genannt werden. Insofern Regionen als eindeutig identisch auszumachen waren, wie z.B. aufgrund einer tabellarischen Gegenüberstellung von Nomenklaturen, wie Pitkänen (2000) sie vorschlug, wurde versucht, sie nur einmalig in eine *neuroVIISAS-*

Ontologie-Variante einzupflegen. War dies nicht eindeutig möglich, so wurde in dubio tendenziell eher eine Unterregion hinzugefügt und so die Amygdala um Unterkerngebiete erweitert. Diese Methode ermöglicht die Eingabe sehr hochauflösender konnektionaler Informationen und auch den Vergleich zwischen verschiedenen Gliederungen. Durch die verschiedenen Selektionsverfahren in *neuroVIISAS* lassen sich problemlos Netzwerke auf unterschiedlichen Auflösungsebenen der Gebietsgliederung konfigurieren. Je geringer die Auflösung, also je mehr Unterregionen zu großen Kernen zusammengefasst werden, desto valider ist auch die konnektionale Struktur. Dieses Prinzip führt zu vergleichbaren Netzwerken, wie sie durch ORT in CoCoMac mit gering aufgelöster Gebietsgliederung generiert werden.

Ebenfalls problematisiert wird der Umgang mit „negativen“ konnektionalen Informationen (Sugar et al., 2011). Zu unterscheiden ist zwischen zwei Szenarien: einerseits besteht die Möglichkeit der Beschreibung einer nicht-existenten Verbindung (die Daten weisen darauf hin, dass eine Konnektivität zwischen Areal A und B wahrscheinlich nicht existiert), andererseits sieht man sich konfrontiert mit dem Nichtbeschreiben von Verbindungen (die Verbindung zwischen A und B wird nicht berichtet, könnte aber möglicherweise existieren). Durch Einpflegen solcher negativen Informationen besteht ebenso wie bei positiven Konnektivitäten die Gefahr des Einschlusses falscher Daten. Trotz größter methodischer Gründlichkeit und dem Bemühen um korrekte Daten werden gelegentlich Verbindungen publiziert, die möglicherweise gar nicht existieren. Besonders gefahrenbehaftet sind dabei Publikationen älteren Datums, die vor der Weiterentwicklung der Methodik und Zugänglichkeit zu neueren Materialien und Tracern veröffentlicht wurden. Trotz alledem sind diese älteren Studien weiterhin von Interesse, insbesondere wenn sie eine zuverlässige Methodik aufweisen und für bestimmte Konnektivitäten die einzige Quelle sind. So lange der Gegenbeweis von zweifelhaften Verbindungen nicht angetreten wird oder wurde, bleibt kaum eine Möglichkeit, als den Informationen der Autoren Glauben zu schenken und eine Validierung der Arbeiten durch Vergleich der Informationen zwischen Abbildungen, Text und Tabelleninformationen anzustreben.

4.2.1 Kritische Betrachtung der eigenen Ergebnisse

In der vorliegenden Dissertation wurden Tract-Tracing-Studien kumulativ ausgewertet. Die Publikationen verwendeten nicht alle die gleiche Nomenklatur. Da für die Literatursauswertung auf eine ORT zugunsten einer hohen Auflösung verzichtet wurde, konnte eine Erweiterung der Gliederung der Amygdala um zahlreiche neue Untergebiete erfolgen, die in den ausgewerteten tract-tracing Publikationen definiert wurden. Da in vielen Publikationen Bezüge zu anderen Nomenklaturen nicht angegeben sind und oft auch die visuellen Dokumentationen von Tracer-Lokalisationen keine eindeutigen Zuordnungen

erlaubten, fehlen die erforderlichen Informationen für die ORT. Das hier angewendete Vorgehen kann auf einer sehr hochauflösenden Betrachtungsebene zwar zu Ungenauigkeiten und Fehlern führen (z.B. existieren einige Regionen mehrmals mit unterschiedlichem Namen, wie Basolateral nucleus = Basal nucleus und Basomedial nucleus = Accessory basal nucleus), je stärker man jedoch die Gliederung vereinfacht, z.B. durch Schließen von Teilbäumen, umso genauer werden die konnektionalen Informationen und die Gebietsgliederung. Für die Betrachtung von LRdO wurden deshalb Knoten unter andere Kerngebiete verschoben (wie Basal nucleus unter Basolateral nucleus, Accessory basal nucleus unter Basomedial nucleus). Entscheidet man sich dazu, den Basal nucleus und die Bestandteile des Accessory basal nucleus konkurrierend zu BL und BM im LBNC stehen zu lassen, sie also nicht als Unterkerne zu betrachten, so ändern sich die globalen und lokalen Netzwerkparameter von LRdO teilweise. Man betrachtet nun 39 Kerne mit 358 Verbindungen (7 isolierte Knoten). Die Valenz ist mit 18,359 niedriger als im LRdO, die Heterogenität mit 0,805 etwas höher. Die Liniendichte sinkt um mehr als 10% (24,157%), die durchschnittliche Pfadlänge bleibt aber gleich. Auch die Zentralität und der mittlere Clusterkoeffizient ändern sich nicht wesentlich (Zentralität 0,439, C 0,63). Die Small-Worldness steigt (3,015), das Netzwerk ist aber weiterhin nicht skalenfrei. Durch Verschieben von Kernen inklusive derer Konnektivitäten reduziert sich von Kernen wie BM und BL die konnektionale Bedeutung, Kerne wie Me, Ce und LA werden dagegen bedeutsamer für das Netzwerk. Dies könnte daran liegen, dass für BM und BL nun durch Trennung von BNC und AB keine doppelten Konnektivitäten mehr gezählt werden. Doppelte Konnektivitäten sind Verbindungen, die von einem Gebiet X zu sowohl BL als auch BNC verlaufen, also zwei *scheinbar unterschiedliche* Verbindungen. *Scheinbar unterschiedlich* deswegen, weil BL und BNC identisch sind und somit formal nur eine Verbindung möglich ist. Das gleiche gilt für die BM/AB-Problematik. Die konkurrierende Existenz von identischen oder überlappenden Kernen durch variierende Unterordnungen ist in der aktuellen Gliederung von de Olmos (2004) nicht vorhanden und damit ist das Problem besser gelöst als durch eine parallele Berücksichtigung, so dass die binäre Adjazenzmatrix und die berechneten Parameter der globalen Parameter weniger verändert werden.

Es ist ebenso denkbar, dass die Anzahl der beschriebenen Konnektivitäten von der Untersuchungsfrequenz der jeweiligen Kerne abhängt. Die Kerngebiete mit den meisten Verbindungen wurden u.a. auf Grund ihrer Größe und gut zugänglichen Lage für Tract-Tracing-Studien deutlich häufiger untersucht als die isolierten Kerne, sehr kleine, schwer zu injizierende Kerne oder diejenigen mit den wenigsten Verbindungen. In diesem Zusammenhang muss auch bedacht werden, dass sich durchaus Forschungstrends der Tract-Tracing-Forschung im Aufbau von Konnektomen, die im Rahmen von Metastudien generiert werden, abbilden. Um die Generierung von Konnektomen zu objektivieren, wurde das ambitionierte „Mouse Connectome Project“ (<http://www.mouseconnectome.org>) gegründet,

dessen Ziel die Tract-Tracing-basierte Erstellung eines Konnektoms des Gehirnes der Maus ist. Es bleibt abzuwarten, ob ein großangelegtes Projekt tausende von technisch anspruchsvollen stereotaktischen Injektionen in zehntausende von Tieren mit zeitaufwendigen Datenaufarbeitungen tatsächlich geeignet ist, um ein qualitativ besseres Konnektom zu generieren, als durch die Auswertung von Tract-Tracing-Studien.

In dieser Arbeit wurde die Gliederung der Amygdala nach de Olmos (2004, LRdO) im Vergleich zum hochauflösenden Netzwerk nach Auswertung von Tract-Tracing Studien betrachtet. Wie im Resultate-Teil deutlich wurde, lassen sich Netzwerkanalysen an beiden Modellen durchführen, die Auswertung bestimmter Kriterien ist jedoch beim eher kleinen LRdO Netzwerk nicht wirklich aussagekräftig. Dies kommt besonders deutlich bei der Untersuchung der Skalenfreiheit zum Tragen. Auf der Original de Olmos (2004) Ebene mit den 32 Knoten (inklusive isolierte Kerne) zeigt sich keine Skalenfreiheit, öffnet man hingegen die Kerne der Gliederung nach de Olmos (2004) bis auf die Ebene der letzten Blätter (Abbildung 52) und untersucht wiederum auf Skalenfreiheit, ergibt sich im Diagramm ein Verlauf, der der Potenzfunktion sehr ähnelt (Abbildung 54). Leider wird dies aber der sehr grobgranulären (Low Resolution) Gliederung von de Olmos (2004) nicht mehr gerecht und sollte als Eigenschaft dieses Netzwerkes daher eher in den Hintergrund gestellt werden.

Die Gebietsgliederungen der sehr intensiv intrinsisch verschalteten Amygdala nach der Einteilung verschiedener Autoren wie z.B. de Olmos (2004) und Sah et al. (2003) legen intuitiv die Schlussfolgerung nahe, dass bestimmte Kerne konnektional eindeutig zusammengehören und sich von anderen abgrenzen lassen. Aus der Modularitätsanalyse geht jedoch hervor, dass keine stark ausgeprägten Module (Gruppenbildung von Regionen aufgrund von Gruppen internen häufigeren Verbindungen als zwischen Gruppen) auf der Grundlage von Verbindungen vorhanden sind. Es gibt innerhalb des Mandelkernes Cluster von Kernen, die besonders eng vernetzt sind, die Cluster haben jedoch auch sehr enge Verbindungen zu anderen Kernen und Gruppen. Einige Feststellungen anderer Arbeitsgruppen, wie etwa die enge Beziehung der Kerne des LNBC untereinander, lassen sich ebenfalls durch das zusammengetragene Konnektom (Adjazenzmatrix, farbkodierte Adjazenzmatrix, Distanzmatrix, CMI etc.) bestätigen. Die Zuordnung dieser Kerne zueinander scheint also nach heutigem Stand der Wissenschaft durchaus begründet zu sein.

4.2.2 Kritische Betrachtung der Methodik anderer Arbeitsgruppen

Diese Arbeit ist die erste, die sich ausführlich und systematisch der Konnektomanalyse der Amygdala der Ratte mit Methoden der Statistik, Graphen- und Netzwerktheorie widmet. Ein Vergleich von Ergebnissen ist daher schwer, weshalb in diesem Abschnitt deshalb auf unterschiedliche Arbeitsweisen eingegangen werden soll.

Wie schon in den vorhergehenden Abschnitten angesprochen, ist die Analyse von Konnektomen momentan ein vielbeforschtes Thema. Man bedient sich bei der Datensammlung der metaanalytischen Auswertung von Tract-Tracing Literatur und speziell

zu diesem Thema durchgeführten nichtinvasiver Methoden. Die erste Publikation zur Ratte war die Dissertation von Burns (1997). Dort wurden Informationen u.a. aus Tract-Tracing Studien zum visuellen System systematisch zusammengetragen und ausgewertet (im Unterschied zur vorliegenden Arbeit wurden jedoch auch weniger spezifische Methoden wie Läsionsstudien und elektrophysiologische Stimulation berücksichtigt). An der systematischen Auswertung in Tabellenform hat sich auch die vorliegende Arbeit orientiert, da sie zahlreiche aus den Publikationen extrahierbare Informationen beinhaltet. Weitere mögliche Informationen wie Transmitter und elektrophysiologische Eigenschaften der untersuchten Neuronenpopulationen hätten die Tabellen ergänzen können, werden jedoch der überwiegenden Zahl der Publikationen nicht beschrieben.

Eine nächste Publikation, in der ebenfalls Konnektomforschung mit Hilfe der Auswertung von Tract-Tracing-Studien betrieben wird, ist die Dissertation von Lars Kamper aus dem Jahr 2004. Es wird Literatur zum Makaken berücksichtigt und auch hier werden die Informationen systematisch zusammengetragen. Die Konnektivitäten beziehen sich jedoch nur auf eine Hirnhemisphäre, es werden keine kontralateralen Verbindungen berücksichtigt. Wie bereits in vorhergehenden Abschnitten erwähnt, zeichnet sich die Arbeit durch die Objektive Relationale Transformation aus, welche nach der Datensammlung durchgeführt wurde. Dies war u.a. möglich, da die Konnektivitäten auf einer geringer aufgelösten Gliederungsebene ausgewertet wurden als in der vorliegenden Arbeit. Kamper konnte so eine Gliederung implementieren, bei der Regionen nur einmalig vorkommen, da hier Unterschiede in den Nomenklaturen leichter in Übereinstimmung zu bringen sind.

Die Arbeitsgruppe um Jørgen Sugar hat 2011 ein Konnektom für die intrinsischen Verbindungen des retrosplenialen Kortex und mit der (Para)hippokampalen Region der Ratte zusammengetragen. Sie werteten Tract-Tracing Literatur aus, die bestimmten Kriterien (gesunde, genetisch unveränderte, adulte Versuchstiere, Publikationen in englischer Sprache) erfüllt, schlossen jedoch leider ebenfalls Informationen zu kontralateralen Konnektivitäten aus. Durch die nun vorliegenden Informationen sind Netzwerk-Analysen für die intrinsische Verschaltung gut möglich, jedoch noch nicht für kontralaterale Kanten.

Das menschliche Konnektom wird bisher überwiegend über nichtinvasive bildgebende Verfahren erforscht (Sporns, 2011). Die Gründe hierfür wurden bereits in der Einleitung besprochen. Die Informationen, welche mit Methoden wie DTI und DTI in Kombination mit fMRT gewonnen werden, sind von großem Wert für die klinische Forschung. Mit diesen *in vivo* Darstellungen können jedoch im Vergleich mit tract-tracing Daten nur gering aufgelöste Verbindungsdaten akquiriert werden. Auch die Richtung der Informationsübertragung und damit Ursprünge (neuronale Somata) und Ziele (axonale Terminalen) kann mit diesen Verfahren nicht erfasst werden. Durch Weiterentwicklung der Technik können jedoch künftig höher aufgelöste ungerichtete humane Konnektomdaten generiert werden (Wedeen et al. 2012).

4.2.3 Alleinstellungsmerkmale der vorliegenden Dissertation

Die Amygdala der Ratte ist ein vielbeforschtes Kerngebiet. Bislang ist jedoch noch kein ausführliches Konnektom für den Mandelkern ausgearbeitet worden. Daher wurde dieses Konnektom im Rahmen der vorliegenden Arbeit entwickelt und dessen Analyse durchgeführt. Das Konzept von Metanalyse der tract-tracing Literatur, der Generierung des Amygdala Konnektoms und dessen Verarbeitung in *neuroVIISAS* ist es erstmals möglich, Netzwerkparameter im intrinsischen Netzwerk sowohl für ipsi- als auch kontralaterale Konnektivitäten der Amygdala zu bestimmen.

Mit Hilfe der eingepflegten Informationen kann das reale Netzwerk der Amygdala nun problemlos mit Zufallsnetzwerken verglichen werden, die die gleichen Grundwerte wie Knoten- und Kantenzahl aufweisen, um Parameter wie Skalenfreiheit, Small-Worldness und Motive zu betrachten und das Verständnis für die Netzwerkarchitektur zu verbessern. Die kumulative Auswertung von Publikationen und sehr detaillierte Informationseingabe bieten die Grundlage für die Auswertung von Informationen auf unterschiedlichen Skalenebenen (durch Öffnen und Schließen der Gebietshierarchie). Die Skalenfreiheit ist ein zentrales Beispiel für einen Netzwerkparameter, der erst durch diesen Vorgang (Öffnen der Hierarchie auf eine sehr hochauflösende Gliederungsebene) deutlich wird.

4.2.4 Ausblick

Mit der vorliegenden Arbeit sind die Möglichkeiten der Konnektomanalysen der Amygdala mit Hilfe von *neuroVIISAS* noch nicht erschöpft. Die Integration von Informationen ist mit Konnektivitäten aus Tract-Tracing-Studien nicht begrenzt, es können Daten bis auf die Ebene der Mikroskala (Synapsen) eingegeben werden. Lokale Schaltkreise des Vibrissensensomotorischen Systems von Barreletts (Hirnstammkerne des Trigemini) über Barreloids (Thalamus) zu den primär sensorischen Barrels (sensomotorischer Kortex) sind bereits in dem RatProject von *neuroVIISAS* implementiert (Petersen, 2009).

Kollateralen von Neuronen werden im Programm noch unzureichend abgebildet. Bis jetzt ging es darum, die Projektionen von Neuronen durch deren Axone abzubilden. Von vielen Nervenzellen weiß man jedoch, dass sie Kollateralen in Nachbargebiete und z.T. weit entfernte Kerne schicken. Durch die Integration dieser Informationen in die Datenbank wird es möglich sein, genauere Konnektomanalysen und nachfolgende Läsionssimulationen durchzuführen.

Eine weitere Entwicklung von *neuroVIISAS* betrifft die Verwaltung und Auswertung von Pathways. Für dieses Projekt wurden Kanten zwischen zwei Knoten betrachtet, etablierte Pfade der Informationsübertragung wurden jedoch noch nicht eingegeben. Beispielfähig soll hier die Sehbahn (Retina – Corpus geniculatum laterale – primäre Sehrinde V1 – sekundäre Sehrinde V2) genannt werden. Mit *neuroVIISAS* lassen sich nach Eingabe der entsprechenden konnektionalen Daten zahlreiche andere Wege von der Retina zu V1 finden, deren

Unterbrechung jedoch nicht zur charakteristischen Amaurose oder Gesichtsfeldausfällen führen würden.

Auch Simulationen lassen sich in *neuroVIISAS* durchführen, um die wohldefinierten Netzwerke aus dem Konnektom bezüglich ihrer dynamischen Eigenschaften zu charakterisieren. Hierzu wird die Verbindung zu der Simulations-Engine NEST (Gewaltig et al., 2007) verwendet. In weiteren Arbeiten können auf dem hier etablierten Amygdalakonnektom dessen dynamische Eigenschaften untersucht werden.

Für Simulationen sind aber nicht nur Informationen über Pfade, sondern auch eine weiterführende Charakterisierung von Neuronenpopulationen innerhalb von Kerngebieten essentiell. Aufgrund der noch unzureichend in der Literatur geschilderten Eigenschaften einzelner Kerne muss man sich für die Amygdala auf statistische Schätzungen als Grundlage verlassen. Bis jetzt liegen in *neuroVIISAS* hauptsächlich strukturelle und direktionale Informationen zu Verbindungen innerhalb der Amygdala vor, jedoch ist für die einzelne Verbindung noch nicht definiert, ob sie auf das Zielneuron inhibitorisch oder exzitatorisch wirkt, da dies in Tract-Tracing-Studien häufig nicht untersucht wird. Für Simulationen werden die Populationen daher bisher zu einem definierten Verhältnis in exzitatorische und inhibitorische Neurone unterteilt und so theoretische, populationsbasierte Netzwerkuntersuchungen durchgeführt. Durch Integration von neurochemischen (Neurotransmitter), neurophysiologischen (elektrischen) und funktionellen Eigenschaften könnten populationspezifische Simulationen auf der Ebene von lokalen Mikroschaltkreisen (microcircuits) im HRTT-Netzwerk realitätsnäher durchgeführt werden. Die hierfür notwendige Architektur von individuell konfigurierbaren Attributtabelle für jede Region ist bereits in *neuroVIISAS* verfügbar.

Durch die Integration von funktionellen Daten wäre es möglich, nach Erstellung einer funktionellen Hierarchie der Amygdala (z.B. Olfaktorische Amygdala mit Unterkernen, vomeronasale Amygdala mit Unterkernen, u.a.) weiterführende Analysen der Adjazenzmatrix durchzuführen. Die Kerne könnten in Gruppen mit ähnlichen Funktionen zusammengeordnet werden und bezüglich ihrer Eigenschaften für das Netzwerk besser verglichen werden.

Dank der vorliegenden Arbeit ist es nun möglich, Kerne auszumachen, die für Simulationsanalysen an HRTT besonders interessant sein könnten (die Analysen sollten an HRTT aufgrund der umfangreicheren und sehr detailgetreuen Informationen über das Netzwerk durchgeführt werden). Als besonders bedeutsam haben sich für das hochauflösende Netzwerk der Anterior und Posterior cortical nucleus erwiesen. Der ACo hat eine gemischte chemosensorische Funktion sowohl für das olfaktorische als auch das vomeronasale System (Ubeda-Bañon et al., 2007) und ist (durch Verbindung zur ventralen Midline des Hypothalamus) in die Kontrolle zirkadianer Rhythmen eingebunden (Price et al., 1991). Der COAp ist ebenfalls in das vomeronasale System eingebunden und an ingestiven, defensiven und reproduktiven Verhaltensweisen beteiligt. Durch Verbindungen zum hippocampalen und

parahippokampalen Gedächtnissystem wird in den letzten Jahren ebenfalls der Einfluss von Pheromon-Informationen auf die Gedächtniskonsolidierung durch den PCo diskutiert (Kemppainen et al., 2002). Veränderungen in der Aktivität assoziierter vomeronasaler und olfaktorischer Zentren wären in Läsionssimulationen eventuell gut quantifizierbar.

Nach der Gliederung der Amygdala von de Olmos (2004) wären Läsionssimulationen v.a. für Ce und BM sinnvoll, da diese zentrale Stellungen innerhalb des Netzwerkes einzunehmen scheinen. Ce ist eine wichtige Output-Region, besonders für angeborene Emotionen und dazu assoziierte physiologische Reaktionen (Savander et al., 1996; LeDoux, 2007). Die Kerngrenzen von BM waren lange Zeit nicht eindeutig definiert, was dazu führte, dass man mittlerweile zwar viel über die Konnektivitäten von BM, jedoch nur wenig über seine Funktion weiß (Petrovich et al., 1996; Savander et al., 1996). Auf Grund des Input von hypothalamischen Arealen (z.B. Lateral hypothalamic area) vermutet man eine Schlüsselrolle in der Verarbeitung von endokrinen und autonomen Informationen, welche durch Verbindung mit dem Lateral amygdaloid nucleus, der sensorische Informationen der externen Welt erhält, modifiziert und integriert werden (Savander et al., 1996).

Durch die vollständige metaanalytische Aufarbeitung aller indizierten Tract-Tracing-Studien der Amygdala ist es erstmalig möglich, gezielt Regionen zu identifizieren, zu denen noch keine (intrinsischen) Konnektivitäten bekannt sind. Interessant für zukünftige Tract-Tracing Studien wäre z.B. zu schauen, ob der Lateral und ventral part des lateral nucleus wirklich nur Input, aber keinen Output innerhalb der Amygdala haben. Gleiches würde für Ce dorsomedial part und BST ventral und intermediate part gelten. Umgekehrt sieht es bis jetzt so aus, als hätten einige Kerne, wie LA caudal, rostral und posterior part nur Output aber keinen Input. Auch dieses sollte weiter gezielt untersucht werden. Ebenfalls Kerne, welche bisher als komplett isoliert erscheinen (wie z.B. Medial amygdaloid nucleus ventral, medial und posterior part, Amygdalohippocampal area ventral part, Anterior amygdaloid area lateral part oder Central amygdaloid nucleus rostral part), wären mögliche Ziele weiterführender Untersuchungen. Es sollen an dieser Stelle nicht kleinste Unterregionen aufgezählt werden, jedoch scheint die Exploration von Teilen von Kernen, welche sich als bedeutsam herausgestellt haben (wie Medial amygdaloid nucleus, medial, lateral, posterior, ventral und intermediate part, Central amygdaloid nucleus dorsal und lateral part, Basal nucleus ventral part) als sinnvoll.

4.3 Beantwortung der Fragestellung dieser Arbeit

Die in der Einleitung formulierten Fragen werden auf der Grundlage der erhobenen Befunde hier beantwortet.

1. Wie viele Verbindungen sind in der Amygdala überhaupt bekannt?

In der Gliederung nach de Olmos (2004) ist die linke Amygdala aus 32 Kernen aufgebaut, die durch 293 intrinsische Projektionen verbunden sind. Diese 32 Regionen werden in der Tract-

Tracing Literatur in 272 Unterregionen unterteilt, die durch über 1581 Projektionen miteinander verbunden sind.

2. Welche ipsi- und kontralateralen Afferenzen und Efferenzen der Amygdala wurden bislang beschrieben?

Die folgenden Angaben beziehen sich auf die Gliederung des Amygdala Konnektoms nach de Olmos (2004). Der ipsilaterale Input besteht aus 1896 und der kontralaterale Input aus 289 Verbindungen in die Amygdala einer Hemisphäre. Der ipsilaterale Output besteht aus 1506 und der kontralaterale Output aus 303 Verbindungen aus der Amygdala einer Hemisphäre.

3. Welche quantitativen Eigenschaften weist das intrinsische Amygdalanetzwerk auf?

Das intrinsische Amygdala Netzwerk ist ein skalenfreies Small-World Netzwerk mit geringer Modularität. Die Skalenfreiheit wird umso stärker, je feiner die Gebietsunterteilung der Amygdala für die Netzwerkdefinition ist.

4. Was sind die quantitativ umfangreichsten extrinsischen Amygdala-Konnektivitäten?

Extrinsische Verbindungen der Amygdala lassen sich bestimmten übergeordneten kortikalen, thalamischen, hypothalamischen und Hirnstamm-Gebieten zuordnen.

Laterale Kerngebiete der Amygdala besitzen quantitativ die meisten Verbindungen zum Hippokampus und erhalten Afferenzen vor allem aus dem Thalamus und dem Hirnstamm. Die zentrale Amygdala projiziert massiv in die Medulla oblongata, das Mittelhirn und die Pons, und erhält aus diesen Gebieten auch die meisten Afferenzen. Die mediale Amygdala hat vor allem Efferenzen zum Hypothalamus, zum basalen Vorderhirn und zum Thalamus und erhält aus gleichen Gebieten die meisten Projektionen. Das basale Kerngebiet der Amygdala projiziert hauptsächlich zu Kernen der Basalganglien, des Hypothalamus, des basalen Vorderhirns und des Thalamus und erhält Afferenzen vor allem aus dem Thalamus, der tegmentalen Area, der Pons und der Medulla oblongata.

5. Lassen sich Gliederungen der Amygdala wie sie in Amygdala-Review-Arbeiten entwickelt werden, auf der Grundlage von konnektionalen Eigenschaften im Amygdala-Konnektom bestimmen?

Mittels Modularitäts- und Hauptkomponentenanalyse konnte keine Gliederung unter alleiniger Verwendung von Verbindungen und deren quantitativen Eigenschaften generiert werden, die eine mit publizierten Hierarchien vergleichbare Struktur aufweist.

6. Welches Amygdalakonnektom könnte am besten für populationsbasierte Netzwerksimulationen geeignet sein?

Das Amygdalakonnektom nach der Gebietsgliederung von de Olmos (2004), welches aus Gebieten besteht, die mindestens eine Affferenz und eine Efferenz aufweisen. Ein solches *kondensiertes* Amygdalakonnektom ist übersichtlich und enthält genau die Regionen, über welche umfangreiche sowie validierte tract-tracing Ergebnisse vorliegen. Außerdem kann dieses Konnektom leicht um eine feinere Gliederungsebene für vergleichende Simulationsstudien erweitert werden.

Literaturverzeichnis

Assaf Y, Pasternak O (2008) Diffusion tensor imaging (DTI)-based white matter mapping in brain research: a review. *J Mol Neurosci* 34: 51-61.

Axer M, Amunts K, Grässel D, Palm C, Dammers J, Axer H, Pietrzyk U, Zilles K (2011) A novel approach to the human Connectome: ultra-high resolution mapping of fiber tracts in the brain. *Neuroimage* 54: 1091-1101.

Baldock RA, Burger A (2008) Anatomical Ontologies: Linking Names to Places in Biology. In: Burger A, Davidson D, Baldock R (Hrsg.) (2008) *Anatomy Ontologies for Bioinformatics*. Computational Biology Series 6: 197-211. DOI: 10.1007/978-1-84628-885-2_10.

Barabási AL, Bonabeau E (2004) Skalenfreie Netze. *Spektrum der Wissenschaft* Juli 2004: 62-69.

Basser PJ, Pajevic S, Pierpaoli C, Duda J, Aldroubi A (2000) In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magn Reson Med* 44: 625-632.

Basser PJ, Özarslan E (2009) Introduction to Diffusion MR. In: Johansen-Berg H, Behrens TE (Hrsg.) (2009) *Diffusion MRI, From quantitative measurement to in-vivo neuroanatomy*. Academic press: 3-10.

Benini R, Avoli M (2006) Altered Inhibition in Lateral Amygdala Networks in a Rat Model of Temporal Lobe Epilepsy. *J Neurophysiol* 95: 2143-2154.

Bezgin G, Reid AT, Schubert D, Kötter R (2009) Matching spatial with ontological brain Regions using Java Tools for Visualization, Database Access, and Integrated Data Analysis. *Neuroinformatics* 7: 7-22.

Binder M, Hirokawa N, Windhorst U (Hrsg.) (2008) *Encyclopedia of Neuroscience*. Springer Berlin Heidelberg 1: 100-104.

Bonacich P (2007) Some unique properties of eigenvector centrality. *Social Networks* 29: 555-564.

Bowden DM, Dubach M (2005) Neuroanatomical Nomenclature and Ontology. In: Koslow SH, Subramaniam S (Hrsg.) (2005) *Databasing The Brain*. Wiley-Liss: 27-45.

Bowden DM, Dubach M, Park J (2007) Creating Neuroscience Ontologies. In: Crasto CJ (Hrsg.) (2007) *Neuroinformatics (Methods in Molecular Biology)*. Humana Press, Totowa 401: 67-87.

Brockhaus H (1938) Zur normalen und pathologischen Anatomie des Mandelkerngebietes. *J Psychol Neurol* 49: 1-136.

Burns G (1997) *Neural Connectivity of the Rat: Theory, Methods and Applications*. Dissertation, Magdalen College, Oxford.

Callaway EM, Katz LC (1993) Photostimulation using caged glutamate reveals functional circuitry in living brain slices. *Proc Natl Acad Sci* 90: 7661-7665.

Cameron A, Khan I, Westlund K, Cliffer K, Willis W (1995) The efferent projections of the periaqueductal gray in the rat. A Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin study. I. Ascending projections. *J Comp Neurol* 351(4):568-584.

Canteras NS, Simerly RB, Swanson LW (1994) Organization of projections from the ventromedial nucleus of the hypothalamus: a Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin study in the rat. *J Comp Neurol* 348: 41-79.

Casati R, Varzi AC (1999) *Parts and Places: The Structures of Spatial Representation*. Cambridge, The MIT-Press.

Castro JE, Varea E, Márquez C, Cordero MI, Poirier G, Sandi C (2010) Role of the Amygdala in Antidepressant Effects on Hippocampal Cell Proliferation and Survival and on Depression-like Behavior in the Rat. *PLoS One* 5(1): e8618.

Chen L, Liu J, Ali U, Gui ZH, Hou C, Fan LL, Wang Y, Wang T (2011) Chronic, systemic treatment with a metabotropic glutamate receptor 5 antagonist produces anxiolytic-like effects and reverses abnormal firing activity of projection neurons in the basolateral nucleus of the amygdala in rats with bilateral 6-OHDA lesions. *Brain Res Bull.* 84: 215-23.

Chen L, Liu J, Zhang QJ, Feng JJ, Gui ZH, Ali U, Wang Y, Fan LL, Hou C, Wang T (2011a) Alterations of emotion, cognition and firing activity of the basolateral nucleus of the amygdala after partial bilateral lesions of the nigrostriatal pathways in the rat. *Brain Res Bull* 85: 329-338.

Da Fortuna Costa L, Kaiser M, Hilgetag C (2006) Beyond the average: detecting global singular nodes from local features in complex networks. *arXiv:physics/0607272v1 [physics.data-an]*.

Dammers J, Axer M, Grässel D, Palm C, Zilles K, Amunts K, Pietrzyk U (2010) Signal enhancement in polarized light imaging by means of independent component analysis. *NeuroImage* 49: 1241-1248.

Dammers J, Breuer L, Axer M, Kleiner M, Eiben B, Grässel D, Dickscheid T, Zilles K, Amunts K, Shah NJ, Pietrzyk U (2012) Automatic identification of gray and white matter components in polarized light imaging. *NeuroImage* 59: 1338-1347.

DeFelipe J (2012) From the Connectome to the Synaptome: an Epic Love Story. *Science* 330: 1198-1201.

Deleus F, Van Hulle MM (2004) Modelling the connectivity between terms in the neuroscience literature. *Neural Networks* 4: 3293-3296.

Duntemann GH (Hrsg.) (1989) *Principal Component Analysis. Quantitative Applications in the Social Sciences*. Series No.69, Thousand Oaks, California, 5-8.

Dwyer DM, Killcross S (2006) Lesions of the Basolateral Amygdala Disrupt Conditioning Based on the Retrieved Representations of Motivationally Significant Events. *J. Neurosci* 26: 8305-8309.

Echtermeyer C, da Fontoura Costa L, Rodrigues FA, Kaiser M (2011) Automatic Network Fingerprinting through Single-Node Motifs. *PLoS ONE* 6(1): e15765. doi:10.1371/journal.pone.0015765.

Eskow Jaunarajs KL, Dupre KP, Ostock CY, Button T, Deak T, Bishop C (2010) Behavioral and neurochemical effects of chronic L-DOPA treatment on nonmotor sequelae in the hemiparkinsonian rat. *Behav Pharmacol* 21: 627-37.

Estrada E (2010) Quantifying network heterogeneity. *Phys Rev E* 82: 0066102.

Evans TS (2007) Exact Solutions for Network Rewiring Models. *Eur Phys* 56: 65-59.

Evans TS, Plato AD (2007) Network Rewiring Models. *Networks and Heterogeneous Media* 3: 221-238.

Farber IC, Grinvald A (1983) Identification of presynaptic neurons by laser photostimulation. *Science* 222: 1025-1027.

Feng D, Burns G, Hovy E (2007) Extracting data records from unstructured biomedical full text. In: *Proceedings of the 2007 joint conference on empirical methods in natural language proceedings and computational natural language learning*, 837-846.

French L, Lane S, Xu L, Pavlidis P (2009) Automated recognition of brain region mentions in neuroscience literature. *Frontiers in Neuroinformatics* 3: 1-7.

Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Frackowiak RS (1993) Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets. *J Cereb Blood Flow Metab* 13: 5-14.

Gauriau C, Bernard JF (2002) Pain pathways and parabrachial circuits in the rat. *Exp Physiol* 87: 251-258.

Geerling JC, Mettenleiter TC, Loewy AD (2006) Viral Tracers for the Analysis of Neural Circuits. In: Zaborszky L, Wouterlood FG, Lanciego JL (Hrsg.) (2006) *Neuroanatomical Tract-Tracing 3, Molecules, Neurons, and Systems*. Springer: 263-303.

Gewaltig MO, Diesmann M (2007) Nest (neural simulation tool). *Scholarpedia* 2(4), 1430.

Hagmann P (2005) From Diffusion MRI to Brain Connectomics. Dissertation, École Polytechnique Fédérale de Lausanne.

Hufschmidt A, Lücking CH (Hrsg.) (2006) *Neurologie compact. Für Klinik und Praxis*. 4. Aufl., Thieme Verlag, 18.

Humphries MD, Gurney K (2008) Network ‘Small-World-Ness’: A Quantitative Method for Determining Canonical Network Equivalence. *PLoS ONE* 3(4): e0002051. doi:10.1371/journal.pone.0002051.

Johansen-Berg H, Behrens TE (Hrsg.) (2009) Diffusion MRI, From quantitative measurement to in-vivo neuroanatomy. Academic press. Vorwort, Seite ix.

Jolkkonen E, Miettinen R, Pikkarainen M, Pitkänen A (2002) Projections from the amygdaloid complex to the magnocellular cholinergic basal forebrain in rat. *Neuroscience* 111: 133-149.

Kamper L (2004) Analyse und Computersimulation der Organisation und funktionellen Bedeutung thalamo-präfrontaler Projektionen. Medizinische Dissertation. Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Katz L (1953) A New Status Index derived from Sociometric Analysis. *Psychometrika* 18: 39-43.

Katz LC, Dalva MB (1994) Scanning laser photostimulation: a new approach for analyzing brain circuits. *J Neurosci Methods* 54: 205-218.

Kemppainen S, Jolkkonen E, Pitkänen A (2002) Projections from the Posterior Cortical Nucleus of the Amygdala to the Hippocampal Formation and Parahippocampal Region in the Rat. *Hippocampus* 12: 735-755.

Köbber C, Apps R, Bechmann I, Lanciego JL, Mey J, Thanos S (2000) Current concepts in neuroanatomical tracing. *Prog Neurobiol* 62: 327-351.

Kötter R, Reid AT, Krumnack A, Wanke E, Sporns O (2007) Shapley ratings in brain networks. *Front Neuroinform* 1: 2.

Krout K, Belzer R, Loewy A (2002) Brainstem projections to midline and intralaminar thalamic nuclei of the rat. *J Comp Neurol* 448: 53-101.

LaBar KS, Warren LH (2009) Methodological Approaches to Studying the Human Amygdala. In: Warren PJ, Phelps EA (Hrsg.) (2009) *The Human Amygdala*. The Guilford Press, New York, London: 155-176.

Lakke E (1997) The projections to the spinal cord of the rat during development, a time-table of descent. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 135: 1-143.

Larson SD, Martone ME (2009) Ontologies for neuroscience: what are they and what are they good for? *Front Neurosci* 3: 60-67.

Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, Chabriat H (2001) Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging* 13: 534-546.

LeDoux J (2007) The Amygdala. *Current Biology* 17: R868-874.

Lewis TG (2009) *Networkscience: Theory and practice*. John Wiley and Sons, 375-431.

Lichtman JW, Sanes JR (2008) Ome sweet ome: What can the Genome tell us about the Connectome? *Curr Opin Neurobiol* 18: 346-353.

Loewy AD (1998) Viruses as transneuronal tracers for defining neural circuits. *Neurosci Biobehav Rev* 22: 679-684.

Luce RD, Perry AD (1949) A method of matrix analysis of group structure. *Psychometrika* 14: 95–116.

Lundberg C, Wictorin K, Björklund A (1994) Retrograde changes in the substantia nigra pars compacta following an excitotoxic lesion of the striatum. *Brain Res* 644: 205-212.

Marani E, Heida T, Lakke EA, Usunoff KG (2008) The subthalamic nucleus. Part I: development, cytology, topography and connections. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 198: 1-113.

Mori S, Crain BJ, Chacko VP, van Zijl PC (1999) Three-Dimensional Tracking of Axonal Projections in the Brain by Magnetic Resonance Imaging. *Ann Neurol* 45: 265-269.

Nanda A, Alsaleh QA, Al-Sabah H, Ali AM, Anin JT (2001) Lipoid proteinosis: a report of four siblings and brief review of literature. *Pediatr Dermatol* 18: 21-26.

Newman ME, Watts DJ, Strogatz SH (2002) Random graph models of social networks. *Proc Natl Acad Sci* 99(Suppl 1): 2566-2572.

de Olmos J, Beltramino AC, Alheid G (2004) Amygdala and Extended Amygdala of the Rat: A Cytoarchitectonical, Fibroarchitectonical, and Chemoarchitectonical Survey. In: Paxinos G (Hrsg.) (2004) *The Rat Nervous System*. Third Edition. Elsevier, USA: 509-603.

Ozik J, Hung BR, Ott E (2004) Growing networks with geographical attachment preference: Emergence of small worlds. *Physical Review E* 69, 026108.

Palm C, Axer M, Grassel D, Dammers J, Lindemeyer J, Zilles K, Pietrzyk U, Amunts K (2010) Towards Ultra-High Resolution Fibre Tract Mapping of the Human Brain – Registration of Polarised Light Images and Reorientation of Fibre Vectors. *Front Hum Neurosci* 23: 4-9.

Paxinos G, Watson C (1986) *The rat brain in stereotaxic coordinates*. 2nd Edition, Sidney, Academic Press.

Paxinos G, Watson C (2007) *The rat brain in stereotaxic coordinates*. 6th Edition, Amsterdam, Elsevier.

Petersen CC (2009) Barrel Cortex Circuits. In: Squire L (Hrsg.) (2009) *Encyclopedia of Neuroscience*. Academic Press Oxford: 41-45.

Petrovich GD, Risold PY, Swanson LW (1996) Organization of Projections From the Basomedial Nucleus of the Amygdala: A PHA-L Study in the Rat. *J Comp Neurol* 374: 387-420.

Pitkänen A, Tuunanen J, Kälviäinen R, Partanen K, Salmenperä T (1998) Amygdala damage in experimental and human temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 32: 233-253.

Pitkänen A (2000) Connectivity of the rat amygdaloid complex. In: Aggleton JP (Hrsg) (2000) *The Amygdala: a functional analysis*. Oxford: 31-115.

Pitkänen A, Jolkkonen E, Kemppainen S (2000) Anatomic heterogeneity of the rat amygdaloid complex. *Folia Morphol* 59: 1-23.

Pitkänen A, Savander M, Nurminen N, Ylinen A (2003) Intrinsic Synaptic Circuitry of the Amygdala. *Ann N Y Acad Sci* 985: 34-49.

Price LJ, Slotnick BM, Revial MF (1991) Olfactory Projections to the Hypothalamus. *J Comp Neurol* 306: 447-461.

Rizvi TA, Ennis M, Shipley MT (1992) Reciprocal connections between the medial preoptic area and the midbrain periaqueductal gray in rat: a WGA-HRP and PHA-L study. *J Comp Neurol* 315: 1-15.

Rosse C, Mejino JL (2008) The foundational Model of Anatomy Ontology. In: Burger A, Davidson D, Baldock R (Hrsg) (2008) *Anatomy Ontologies for Bioinformatics*. Computational Biology Series 4: 59-117.

Rubinov M, Sporns O (2010) Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage* 52:1059-1069.

Sah P, Faber ES, Lopez de Armentia M, Power J (2003) The amygdaloid complex: anatomy and physiology. *Physiol Rev* 83: 803-834.

Savander V, Go CG, LeDoux JE, Pitkänen A (1996) Intrinsic Connections of the Rat Amygdaloid Complex: Projections Originating in the Accessory Basal nucleus. *J Comp Neurol* 374: 291-313.

Schmitt O, Eipert P (2012) neuroVIISAS: Approaching Multiscale Simulation of the Rat Connectome. *Neuroinformatics* [Epub ahead of print].

Scott SA, DeKosky ST, Sparks DL, Knox CA, Scheff SW (1992) Amygdala Cell Loss and Atrophy in Alzheimer's Disease. *Ann Neurol* 32: 555-563.

Seunarine KK, Alexander DC (2009) Multiple Fibers: Beyond the Diffusion Tensor. In: Johansen-Berg H, Behrens TE (Hrsg.) (2009) *Diffusion MRI, From quantitative measurement to in-vivo neuroanatomy*. Academic press: 55-72.

Sporns O, Tononi G, Kötter R (2005) The Human Connectome: A Structural Description of the Human Brain. *PLoS Comput Biol* 1: 0245-0251.

Sporns O (2011) The Human Connectome: A Complex Network. *Ann N Y Sci* 1224: 109-125.

Sporns O (Hrsg.) (2011a) *Networks of the Brain*. The MIT Press, Cambridge & London.

Stanton-Humphreys MN, Taylor RD, McDougall C, Hart ML, Brown CT, Emptage NJ, Conway SJ (2012) Wavelength-orthogonal photolysis of neurotransmitters *in vitro*. *Chem Commun* 48: 657-659.

Stephan KE, Zilles K, Kötter R (2000) Coordinate-independent mapping of structural and functional data by objective relational transformation (ORT). *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 355: 37–54.

Stephan KE, Kamper L, Bozkurt A, Burns GA, Young MP, Kötter R (2001) Advanced database methodology for the Collation of Connectivity data on the Macaque brain (CoCoMac). *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 356: 1159–1186.

Stephan KE (2003) Untersuchungen zur funktionellen Konnektivität des Gehirns. Medizinische Dissertation. Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Sugar J, Witter MP, van Strien NM, Cappaert BL (2011) The retrosplenial cortex: intrinsic connectivity and connections with the (para)hippocampal region in the rat. An interactive connectome. *Front Neuroinform* 5: 7.

Swanson LW (1992) *Brain Maps: Structure of the Rat Brain*. Elsevier Science, Amsterdam.

Turner B (1981) The Amygdaloid Complex. In: Ben-Ari Y (Hrsg.) (1981) *The cortical sequence and terminal distribution of sensory related afferents to the amygdaloid complex of the rat and monkey*. Elsevier-North Holland Biomedical Press, 51-62.

Ubeda-Bañon I, Novejarque A, Mohedano-Moriano A, Pro-Sistiaga P, de la Rosa-Prieto C, Insausti R, Martinez-Garcia F, Lanuza E, Martinez-Marcos A (2007) Projections from the Posterolateral olfactory amygdala to the ventral striatum: neural basis for reinforcing properties of chemical stimuli. *BMC Neuroscience* 8: 103.

Vercelli A, Repici M, Garbossa D, Grimaldi A (2000) Recent techniques for tracing pathways in the central nervous system of developing and adult mammals. *Brain Res Bull* 51: 11-28.

Vereecken TH, Vogels OJ, Nieuwenhuys R (1994) Neuron loss and Shrinkage in the Amygdala in Alzeimers's Disease. *Neurobiol Aging* 15: 45-54.

Wasserman S, Faust K, (1994) *Social Network Analysis: Methods and Applications*. Cambridge University Press, Cambridge.

Wedeen VJ, Rosene DL, Wang R, Dai G, Mortazavi F, Hagmann P, Kaas JH, Tseng WY (2012) The geometric structure of the brain fiber pathways. *Science* 335: 1628-1634.

Wouterlood FG, Goede PH, Jorritsma-Byham B, Witter MP (1997) Neuroanatomical tracing based on cellular transport: Horseradish peroxidase, Phaseolus vulgaris-Leucoagglutinin and Biotinylated dextran amine. In: Zaborszky L, Wouterlood FG, Lanciego JL (Hrsg.) (2006). *Neuroanatomical Tract-Tracing* 3. Springer, 33-46.

5 Tabellenanhang

Tabelle 2: Tract-tracing Substanzen, die in den ausgewerteten Artikeln verwendet wurden.

<i>Abkürzung</i>	<i>Tracing Substanz</i>	<i>Orientierung</i>
ADE	[³ H]adenosine	retrograd
AF	Alexa Fluor nonconjugated	retrograd
AF-CTB	Alexa Fluor conjugated CTB	retrograd
AMM	C14 labelled Aminoacid mix:	anterograd
ASP	D-[³ H]aspartate	retrograd
BDA 3k / BD	Biotinylated Dextran Amine 3000 MW	retrograd
BDA10k / BD	Biotinylated Dextran Amine 10000 MW = Dextran Biotin	anterograd
BIO	Biocytin	anterograd/retrograd
BIS	Bisbenzamide	retrograd
B-WGA	Biotin-wheat germ agglutinin	retrograd
CHOL	[³ H]Choline	retrograd
CLC	Cobaltic lysine complex	anterograd
COL	Coumarin latex spheres	retrograd
CT, CTX, CTB, CTb	Cholera toxin subunit B	retrograd
	Cholera toxin subunit B conjugated with horseradish peroxidase	antero/retrograd
CT-HRP		
CTB488	Cholera toxin subunit B conjugated with Alexa 488	retrograd
CVS	Challenge virus strain of rabies virus	retrograd
DA3kDA	Dextran amin 3000 Mw	anterograd
DAPI	4',6-Diamidin-2-phenylindol	retrograd
Delta-G-RV	Delta G Rabies virus	anterograd
DiA	4-(4-(dihexadecylamino)styryl)-N-methylpyridiniumiodide	retrograd
DiI	Lipophilic carbocyanine tracer	anterograd
	Diocadecyl-3,3,3,3-tetramethylindocarbocyanine perchlorat	anterograd/retrograd
DIL		
DR	Doxorubicin = Adriamycin (neurotoxic antibiotic)	retrograd
DTX	Dextran tetramethyl-rhodamine	anterograd
DY	Diamidino Yellow	retrograd
EB	Evans Blue	retrograd
FB	Fast blue	retrograd
FCM	Fluorescein-coated microspheres	retrograd
FDA	Dextran amin conjugated fluorescein	anterograd
FE	Fluoro-Emerald	retrograd
FG	Fluorogold	retrograd
FGr, FL-Gr	Fluoro-Green	retrograd
FR, FL-Re	Fluoro-Red	retrograd
	Fluorescein labeled latex beads, Fluorescent latex microspheres	retrograd
FLB		
FITC	Fluorescein-isothiocyanate conjugated microspheres	retrograd
FRub	Fluoro-Ruby	anterograd/retrograd
GAB	[³ H]GABA	retrograd
GB	Granular Blue	retrograd
GLY	[³ H]Glycin	retrograd
GOLD	Colloquial gold	retrograd
	Horseradish peroxidase (chromogen: Tetramethylbenzidine)	retrograd
HRP		
HRP-lectin	Horseradish peroxidase lectin	retrograd
ID	Iron dextran	retrograd
LEU	[³ H]Leucin	anterograd
[³ H]MPTP	1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine	retrograd
MIX	[³ H]Prolin -[³ H]Leucin -[³ H]Lysine	anterograd
MN2Cl	Mangan Chlorid	anterograd
MR	Micro Ruby = Mini Ruby	retrograd
NB	Neurobiotin	anterograd/retrograd

[125I]NT	Tyr3-Neurotensin	retrograd
NY	Nuclear yellow	retrograd
PRI	Primuline	retrograd
PI	Propidium iodide	retrograd
PHA-L	Phaseolus vulgaris leucoagglutinin	anterograd
PHA-P	Phaseolus vulgaris leucoagglutinin P-Form	anterograd
PHA-E	Phaseolus vulgaris leucoagglutinin E-Form	anterograd
PRO	[³ H]Prolin = tritiated prolin	anterograd
PROLEU	[³ H]Prolin and [³ H]Leucin mixture	anterograd
[³ H]Pro,Leu,Lys,Hist,Tyro	3H-cocktail	anterograd
	Rhodamine-labeled latex beads (Luma-Fluor), Rhodamine-	
RB	labeled fluorescent latex microspheres	retrograd
ReB	RetroBeads	retrograd
RCM	Rhodamine-coated microspheres	retrograd
RDA	Rhodamine-dextran-amine, Rhodamine-conjugate dextran	anterograd/retrograd
RFL	Radiofrequency lesion	anterograd
RHO-D	D"(tetramethylrhodamine-dextran)	anterograd
	Rhodamine latex sphere, Rhodamine latex microspheres	
RHO-L	(Lumafluor)	retrograd
SEL	Selenium tracing	retrograd
SITS	4-acetamido-4-isothiocyanostilbene-2,2'-disulfonic acid	retrograd
SOSE	sodium selenium (Na ₂ SeO ₃)	retrograd
TB	True Blue	retrograd
TMR-DA	Tetramethylrhodamine dextran amine	retrograd
	Tetramethylrhodamine isothiocyanate conjugated	
TRITC	microspheres	retrograd
VASO	Vasopressin efferents of SCh and Pa	anterograd
WGA-HRP	Wheat germ agglutinin horseradish peroxidase	retrograd
	Wheat germ agglutinin conjugated to horseradish peroxidase	
WGA-Au-HRP	coupled with gold	retrograd
A-HRP	anterograde HRP tracing	anterograd

Tabelle 10: Ausgewählte lokale Parameter zum intrinsichen Netzwerk der Amygdala nach HRTT.

<i>Kern</i>	<i>DG_{ALL}</i>	<i>DG_{OUT}</i>	<i>DG_{IN}</i>	<i>Katz</i>	<i>EC</i>	<i>Shapley</i>
Anterior cortical amygdaloid nucleus	72	45	27	7078,185	1	-0,759
Posterior amygdaloid nucleus	45	16	29	7105,978	0,787	-2,532
Anterior basomedial nucleus	44	32	12	812,287	0,215	-0,428
Accessory basal nucleus parvicellular division	37	19	18	6788,564	0,915	-0,205
Bed nucleus of the accessory olfactory tract	37	18	19	6364,222	0,927	-0,355
Posterior basomedial nucleus	36	27	9	729,197	0,143	0,131
Accessory basal nucleus magnocellular division	35	19	16	6616,310	0,915	-0,182
Periamygdaloid complex sulcal division	35	18	17	6616,645	0,920	-0,274
Medial amygdaloid nucleus anterodorsal part	34	26	8	727,470	0,257	-0,381
Posteromedial cortical nucleus	34	22	12	1015,515	0,110	0,075
Intercalated nuclei of the amygdala	34	17	17	7076,716	0,920	-0,223
Medial amygdaloid nucleus posteroventral part	32	28	4	651,330	0,246	0,166
Lateral nucleus medial part	31	16	15	5723,905	0,746	-0,080
Medial amygdaloid nucleus rostral part	31	17	14	6361,406	0,920	-0,181
Amygdalohippocampal area lateral part	31	15	16	6616,310	0,821	-0,466
Periamygdaloid complex medial division	30	17	13	5878,333	0,920	-0,134
Medial amygdaloid nucleus central dorsal part	30	14	16	7076,380	0,821	-0,170
Medial amygdaloid nucleus central ventral part	29	14	15	6615,974	0,821	-0,129
Basal nucleus intermediate division	27	12	15	5263,900	0,686	-0,028

Medial amygdaloid nucleus caudal part	27	14	13	6072,583	0,759	-0,101
Basal nucleus magnocellular part	26	15	11	4437,669	0,758	-0,011
Amygdalohippocampal area medial part	25	7	18	7077,051	0,422	0,045
Nucleus of the lateral olfactory tract layer 3	22	19	3	1,182	0,110	0,5
Bed nucleus of the stria terminalis fusiform part	20	14	6	198,270	0,017	0,109
Bed nucleus of the stria terminalis lateral division posterior part	20	7	13	1133,717	0,022	0,059
Medial amygdaloid nucleus posterodorsal part	19	15	4	153,779	0,156	0,391
Bed nucleus of the stria terminalis lateral division dorsal part	18	11	7	829,541	0,003	0,028
Bed nucleus of the stria terminalis lateral division ventral part	16	1	15	1036,355	2,630	0,341
Bed nucleus of the stria terminalis anterior division dorsomedial nucleus	14	11	3	69,635	0,088	0,176
Bed nucleus of the stria terminalis dorsal nucleus	14	14	0	0	0,113	1
Central amygdaloid nucleus intermediate division	14	3	11	3472,441	0,072	0,425
Interstitial nucleus of the posterior limb of the anterior commissure medial part	14	10	4	59,300	0,021	0,174
Amygdalopiriform transition area medial part rostral aspect	14	14	0	0	0,436	1
Ventral basolateral nucleus	13	8	5	665,113	0,009	-0,465
Supracapsular bed nucleus of the stria terminalis lateral part	13	8	5	19,954	0,007	-0,911
Bed nucleus of the stria terminalis magnocellular nucleus	11	5	6	618,106	0,007	0,405
Amygdalopiriform transition area lateral part	11	11	0	0	0,322	1
Nucleus of the lateral olfactory tract layer 2	11	7	4	1,518	0,110	0,5
Bed nucleus of the stria terminalis anterior ventral area	10	5	5	169,671	0,008	0,398
Bed nucleus of the stria terminalis medial division anterior part	10	0	10	757,761	0	1
Bed nucleus of the stria terminalis medial division posterolateral part	10	1	9	735,802	1,72	0,686
Bed nucleus of the stria terminalis medial division ventral part	10	0	10	898,997	0	1
Central division of sublentiform extended amygdala	10	3	7	652,635	0,071	0,148
Bed nucleus of the stria terminalis anterior dorsal area	9	1	8	1216,599	0,052	0,5
Bed nucleus of the stria terminalis interfascicular nucleus	9	1	8	739,126	0,052	0,577
Interstitial nucleus of the posterior limb of the anterior commissure lateral part	9	6	3	48,708	0,005	0,488
Amygdalopiriform transition area medial part caudal aspect	9	9	0	0	0,373	1
Bed nucleus of the stria terminalis anterior lateral area	8	1	7	728,412	0	1
Bed nucleus of the stria terminalis transverse nucleus	8	1	7	733,926	0,052	0,577
Posterior amygdaloid nucleus medial part	8	4	4	1094,820	0,119	0,402
Posterior basolateral nucleus lateral part	7	3	4	201,081	4,04	-0,354
Bed nucleus of the stria terminalis intraamygdaloid division	7	0	7	236,814	0	1

Bed nucleus of the stria terminalis medial division posterior part	7	0	7	948,922	0	1
Central amygdaloid nucleus caudal division	7	5	2	474,551	1,58	0,584
Amygdalopiriform transition area posteromedial part	7	4	3	65,442	0,017	0,449
Anterior amygdaloid area dorsal part	7	1	6	230,509	0	1
Bed nucleus of the stria terminalis anterior division anteromedial nucleus	6	0	6	669,799	0	1
Bed nucleus of the stria terminalis rhomboid nucleus	6	0	6	170,933	0	1
Bed nucleus of the stria terminalis intermediate division	6	0	6	246,246	0	1
Bed nucleus of the stria terminalis medial division posteromedial part	6	0	6	627,543	0	1
Bed nucleus of the stria terminalis principal nucleus	6	1	5	613,733	0,052	0,5
Bed nucleus of the stria terminalis ventral part	6	0	6	648,248	0	1
Ventral part	5	5	0	0	0,002	1
Amygdalopiriform transition area anterolateral part	5	1	4	159,102	0	1
Medial amygdaloid nucleus anteroventral part	5	2	3	153,420	0	1
Anterior basolateral nucleus caudal part	4	3	1	0,441	4,04	1
Ventromedial part of the lateral nucleus	4	1	3	107,635	3,74	0,599
Bed nucleus of the stria terminalis lateral division juxtacapsular part	4	0	4	96,193	0	1
Bed nucleus of the stria terminalis medial division posterointermediate part	4	0	4	671,238	0	1
Bed nucleus of the stria terminalis preoptic part	4	0	4	665,944	0	1
Bed nucleus of the stria terminalis dorsomedial part	4	0	4	600,750	0	1
Nucleus of the lateral olfactory tract layer 1	4	0	4	1,623	0	1
Amygdalostratial transition area rostral part	4	0	4	1331,518	0	1
Amygdalostratial transition area middle third part	4	0	4	1331,436	0	1
Basolateral nucleus rostral part	3	2	1	0,441	0	1
Posterior basolateral nucleus caudolateral part	3	3	0	0	0,002	1
Bed nucleus of the stria terminalis posterointermediate part	3	0	3	609,108	0	1
Supracapsular bed nucleus of the stria terminalis ventral component lateral part	3	0	3	15,088	0	1
Central part	3	0	3	142,497	0	1
Anterior amygdaloid area ventrolateral part	3	0	3	126,387	0	1
Subventricular nucleus	3	1	2	64,679	5,74	0,272
Basal nucleus parvicellular part caudolateral region	2	0	2	0,718	0	1
Posterior basolateral nucleus medial part	2	2	0	0	4,04	1
Posterior part of the lateral nucleus	2	2	0	0	0,009	1
Bed nucleus of the stria terminalis vertical limb lateral part	2	0	2	14,728	0	1
Capsule like area surrounding central amygdaloid nucleus	2	0	2	8,228	0	1
Central amygdaloid nucleus ventral part	2	2	0	0	0,002	1

Interstitial nucleus of the posterior limb of the anterior commissure rostral part	2	0	2	4,135	0	1
Lateral division of the bed nucleus of the stria terminalis [Central extended amygdaloid nucleus]	2	1	1	0,359	4,04	1
Medial division of the sublenticular extended amygdala	2	0	2	539,100	0	1
Anterior amygdaloid area ventromedial part	2	0	2	121,906	0	1
Medial amygdaloid nucleus anterior part	2	1	1	492,497	0	1
Amygdalostratial transition area caudal third	2	0	2	870,694	0	1
Amygdalostratial transition area rostrocaudal part	2	1	1	460,383	0,052	0,667
Amygdalostratial transition area rostromedial part	2	0	2	62,085	0	1
Anterior basolateral nucleus rostradorsal part	1	0	1	0,441	0	1
Anterior basolateral nucleus ventral part	1	0	1	0,441	0	1
Basolateral nucleus dorsolateral part ventral division	1	0	1	0,441	0	1
Basolateral nucleus ventromedial part	1	0	1	0,441	0	1
Posterior basolateral nucleus rostral part	1	0	1	0,441	0	1
Midrostrocaudal parts of the basal amygdaloid nucleus	1	1	0	0	0,049	1
Basal dorsal nucleus	1	0	1	51,005	0	1
Dorsolateral part of the lateral nucleus caudal portion	1	1	0	0	0	1
Ventrolateral part of the lateral nucleus rostral part	1	0	1	460,383	0	1
Bed nucleus of the stria terminalis anterior division anterolateral nucleus rostral part	1	0	1	14,145	0	1
Bed nucleus of the stria terminalis anterior division anterolateral nucleus caudoventral corner	1	0	1	14,145	0	1
Bed nucleus of the stria terminalis anterior medial part lateral subpart	1	0	1	58,036	0	1
Bed nucleus of the stria terminalis anterior medial part medial subpart	1	0	1	14,145	0	1
Bed nucleus of the stria terminalis oval nucleus caudoventral part	1	0	1	14,145	0	1
Bed nucleus of the stria terminalis central division	1	0	1	0,441	0	1
Bed nucleus of the stria terminalis posterior division ventral nucleus	1	0	1	5,201	0	1
Supracapsular bed nucleus of the stria terminalis central part	1	0	1	58,036	0	1
Bed nucleus of the stria terminalis rostral part	1	0	1	1,747	0	1
Bed nucleus of the stria terminalis dorsolateral part	1	0	1	56,836	0	1
Bed nucleus of the commissural component of the stria terminalis	1	0	1	0,441	0	1
Central amygdaloid nucleus dorsomedial part	1	0	1	0,359	0	1
Central amygdaloid nucleus lateral division medial part	1	1	0	0	2,63	1
Anterodorsal part	1	0	1	50,939	0	1
Anteroventral part	1	0	1	70,967	0	1
Central amygdaloid nucleus medial division rostral part	1	0	1	3,746	0	1

Posteroventral part	1	0	1	50,939	0	1
Central amygdaloid nucleus medial division caudal part	1	1	0	0	0	1
Interstitial nucleus of the posterior limb of the anterior commissure caudal part	1	0	1	0,359	0	1
Interstitial nucleus of the posterior limb of the anterior commissure caudolateral part	1	0	1	0,390	0	1
Caudal sublenticular extended amygdala	1	0	1	58,036	0	1
Sublenticular extended amygdala dorsal part	1	0	1	1,747	0	1
Corticomedial amygdaloid nucleus medial part	1	0	1	0,441	0	1
Posterolateral cortical nucleus parvocellular part	1	0	1	70,967	0	1
Nucleus of the lateral olfactory tract dorsal part	1	1	0	0	0,066	1
Nucleus of the lateral olfactory tract ventral part	1	1	0	0	0	1
Periamygdaloid cortex layer 2	1	1	0	0	0,049	1
Medial amygdaloid nucleus dorsal tip	1	0	1	1,747	0	1
Amygdalohippocampal area anterolateral part	1	1	0	0	0,008	1
Amygdalohippocampal area rostromedial part	1	0	1	0,359	0	1
Intercalated masses rostral part	1	0	1	3,746	0	1

Tabelle 11: Precision Codes aus CoCoMac 2.0. Je weiter der Buchstabe am Anfang des Alphabets steht, umso höher ist die Präzision der Angabe.

<i>Precision Code</i>	<i>Beschreibung</i>
A	The area is named explicitly (i.e. referred to by its name) in the text/tables and identified with certainty. Additional figures explicitly support the text by showing present (or missing) label in areas defined by names and/or borders.
B	The area is named explicitly (i.e. referred to by its name) in the text/tables and identified with certainty. Additional figures contradict the text by showing present (or missing) label in the respective area defined by names and/or borders.
C	The area is named explicitly (i.e. referred to by its name) in the text/tables and identified with certainty. Additional figures contain information that neither supports nor contradicts the text, e.g. by showing label in brain regions without areal names or borders.
D	The area is referred to by the author in the text/tables, but its identification is not clear. However, additional figures achieve a clear identification by showing the area with clear name and/or clear borders.
E	The area is referred to by the author in the text/tables, but its identification is not clear. Additional figures do not help to achieve a clear identification as they lack clear areal names and borders.
F	The area is named explicitly by the author in the text/tables by its name and identified unambiguously. Figures are not shown.
G	The area is referred to by the author in the text/tables, but identified without certainty. Figures are not shown.
H	The area is not referred to by the text/tables. The figures provide an overview of the regional cortex where the area is situated and depict the area with clear areal names and clear areal borders.
I	The area is not referred to by the text/tables. The figures provide an overview of the regional cortex where the area is situated and depict the area with clear areal names, but unclear/missing areal borders.
J	The area is not referred to by the text/tables. The figures provide an overview of the regional cortex where the area is situated and depict the area with clear areal borders, but unclear/missing areal names.
K	The area is not referred to by the text/tables. The figures provide an overview of the regional cortex where the area is situated and depict the area without clear areal names and or borders. Assignment is indirect by position and extent.
L	The area is not referred to by the text/tables. The figures show brain sections of the regional cortex where the area is situated and depict the area with clear areal names and clear areal borders.
M	The area is not referred to by the text/tables. The figures show brain sections of the regional cortex where the area is situated and depict the area with clear areal names, but unclear/missing areal borders.
N	The area is not referred to by the text/tables. The figures show brain sections of the regional cortex where the area is situated and depict the area with clear areal borders, but unclear/missing areal names.
O	The area is not referred to by the text/tables. The figures show sections of the regional cortex where the area is situated and depict the area without clear areal names and or borders. Assignment is indirect by position and extent.
P	The author/s do not refer to a delineated brain site by its name or acronym, but (i) use broad topographic labels to describe data OR (ii) display data on figures which lack areal names and borders, and for which none of the map(s) defined or adopted in the article is valid.
Q	The information about the area is not from an original research report, but from a review article.
R	This generic term refers to a generally accepted brain site without a specific reference for its delineation.

6 Abbildungsanhang

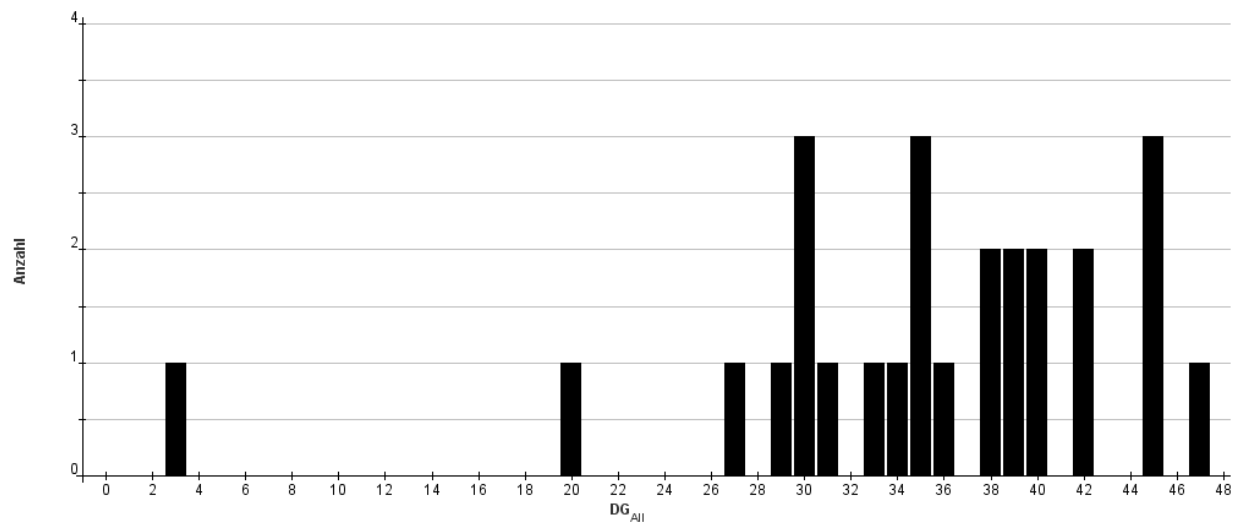


Abbildung 67: Diagramm zur Skalenfreiheit des intrinsischen Netzwerkes der Amygdala nach der Gliederung von Pitkänen (2000). Auf dieser Gliederungsebene ist keine Skalenfreiheit zu erkennen. Die Verteilung gleicht eher einer Poisson-Verteilung und weist daher wahrscheinlicher Kriterien eines Zufallsnetzwerkes auf.

7 Thesen

1. Sämtliche hierarchischen Nomenklaturen der Amygdala lassen sich mit den in *neuroVIISAS* implementierten Methoden unter Erhalt der Lateralitätsinformation abbilden. Die Amygdala-Gliederung von de Olmos (2004) ist nach strukturellen, funktionellen hodologischen und chemoarchitektonischen Kriterien entwickelt worden und wurde als Ausgangsgliederung verwendet.
2. In dieser Metastudie wurden 589 Tract-Tracing Artikel ausgewertet und die konnektionalen Daten in das Ratten-Konnektom Projekt in *neuroVIISAS* eingelesen. In der de Olmos (2004) Gliederung mit 29 Regionen wurden 293 ipsilaterale intrinsische Amygdala Konnektivitäten gefunden.
3. Die quantitative Auswertung des Amygdala-Konnektoms ergab ein Hierarchieebenen-abhängiges skalenfreies Netzwerk mit Small-World Eigenschaften.
4. Die extrinsische Konnektivität des Amygdala-Netzwerkes weist ähnliche Eigenschaften auf, wie in der Review Arbeit von Pitkänen (2000) beschrieben, allerdings wurden auch neue, quantitativ deutlich stärker ausgebildete Afferenzen und Efferenzen zu den Basalganglien, hippocampalen Gebieten und dem basalen Vorderhirn gefunden.
5. Intrinsische kontralaterale Verbindungen der Amygdala sind deutlich seltener und schwächer ausgebildet als ipsilaterale.
6. Aus der Distanzmatrix ergibt sich, dass die meisten Amygdalagebiete über ein bis zwei Umschaltungen erreicht werden können.
7. Der Basomedial amygdaloid nucleus weist in der lokalen Netzwerkanalyse die meisten Afferenzen und Efferenzen auf, hat jedoch nur die zweitkleinste Shapley-Rate, so dass lokale Netzwerkparameter möglichst nicht allein interpretiert werden dürfen, sondern immer im Zusammenhang mit anderen. Die meisten lokalen Parameter sind stark positiv oder negativ mit dem *degree all* Parameter korreliert. Außerdem verlaufen die meisten zyklischen Pfade (cycle counts Analyse) durch den Basomedial amygdaloid nucleus, gefolgt von dem Central amygdaloid nucleus und der Amygdalopiriform transition area.
8. Einfache konvergente und divergente Motive kommen signifikant seltener in Simulationen des Amygdala-Konnektoms vor als Motive mit reziproken Kanten sowie dem vollständig reziproken Motiv.

9. Mit der Hauptkomponentenanalyse lässt sich mit den in dieser Arbeit gewählten Parametern eine zentrale Gruppe von Kernen (ausgewogenes Verhältnis der Anzahl von Verbindungen zwischen ersten Nachbarn und zweiten Nachbarn bezüglich eines Knotens) von einer Gruppe mit starker Ausprägung der ersten Hauptachsen-Komponente (deutlich mehr Verbindungen zwischen ersten Nachbarn als zwischen zweiten Nachbarn) unterscheiden.
10. Aus der Ausgangsgliederung von de Olmos (2004) lässt sich eine erweiterte Gliederung mit einer feineren Unterteilung von Regionen der Amygdala ableiten, welche in Tract-Tracing Arbeiten häufig verwendet wurden und die sich für populationsbasierte Simulationsstudien eignen würde. Dieses erweiterte Netzwerk ist skalenfrei und hat Small-World Eigenschaften und eine ähnliche Verteilung von Netzwerk-Motiven wie das kleinere Netzwerk der de Olmos (2004) Amygdala-Hierarchie.
11. Mit einer Pfadanalyse lässt sich der fördernde Effekt auf die hippokampale Zellproliferation (Castro et al. (2010) auf der konnektionalen Ebene erklären. Für Läsionsstudien hat die Vulnerabilitätsanalyse eine wichtige prognostische Bedeutung. Über die Entfernung von Kanten oder Regionen wurde herausgefunden, dass nach Entfernung der Untergebiete der basolateralen Kerngruppe der Amygdala besonders stark die mittlere Nähe (closeness) zwischen verbliebenen Gebieten des intrinsischen Amygdalanetzwerkes beeinflusst wird.

8 Publikationen

Abstracts:

Schmitt O, Eipert P, Virtel V, Philipp K (2009) Connectivities and structures of the rat central nervous system. Proceedings of the 8th Göttingen Meeting of the German Neuroscience Society (25.3.-29.3.2009), S. 1238.

Schmitt O, Eipert P, Philipp K, Rolfs A, Wree A (2009) Connectivity analysis a generalized brain atlas framework. Third Vogt-Brodman Symposium, Jülich 4.12.-6.12.2009, Germany.

Schmitt O, Eipert P, Philipp K (2010) Intrinsic connectivity analysis of the rat amygdala. Annual Meeting of the Anatomical Society, 26.3.-29.3.2010, Hamburg.

Schmitt O, Eipert P, Philipp K, Rolfs A, Wree A, Schmitz K-P (2010) Connectivity analysis a generalized brain atlas framework. Profillinie 4 Workshop, Rostock 30.04.-1.05.2010, Germany.

Schmitt O, Philipp K, Kettlitz R, Eipert P, Wree A (2012) The connectome of the rat amygdaloid complex. 107. Annual Meeting of the Anatomical Society, 23.3.-26.3.2012, Frankfurt.

Schmitt O, Philipp K, Kettlitz R, Eipert P, Wree A (2012) Multi-level connectomics of the rat central nervous system. Neuroinformatics 2012, 10.-12.9.2012, Munich. (Talk)

Schmitt O, Philipp K, Kettlitz R, Eipert P, Wree A (2012) The intrinsic and extrinsic connectome of subregions of the basal ganglia. Neuroinformatics 2012, 10.-12.9.2012, Munich. (Poster)

Schmitt O, Philipp K, Kettlitz R, Eipert P, Wree A (2012) Quantitative network features of the basal ganglia and connectome based population simulations. Bernstein Conference, 12.-14. 9.2012, Munich. (Poster)

Paper:

Schmitt O, Eipert P, Philipp K, Kettlitz R, Fuellen G, Wree A (2012) The intrinsic connectome of the rat amygdala. Front Neurosci, under review.

9 Erklärung

Die Dissertation wurde bisher weder vorher noch gleichzeitig in gleicher oder ähnlicher Form bei einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich versichere an Eides Statt, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig und ohne fremde Hilfe, bis auf die in der Danksagung aufgeführten Personen, verfasst und andere als die von mir angegebenen Hilfsmittel und Quellen nicht benutzt habe. Die in den verwendeten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen wurden als solche kenntlich gemacht.

Ich erkläre, dass ich noch kein Promotionsverfahren an einer anderen wissenschaftlichen Einrichtung erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Rostock, den

10 Danksagung

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich an erster Stelle bei Herrn Prof. Dr. Schmitt für die engagierte Betreuung der Arbeit, der Literaturoauswertung, Konnektomanalyse und Konnektomvisualisierung.

Mein Dank gilt insbesondere auch Herrn Dipl. math. Peter Eipert, für die Erläuterung zur Berechnung von Matrizen und Netzwerkparametern sowie statistischen Auswertungen des Konnektoms.

Für die Anfertigung der Gehirnschnittserien und Mapping Arbeiten sowie der Gallyas-Färbungen möchte ich mich auch ganz herzlich bei Frau Winzer und Frau Lehmann bedanken.

Und nicht zuletzt danke ich meiner Familie, die in jeglicher Hinsicht die Grundsteine für meinen Weg gelegt hat.